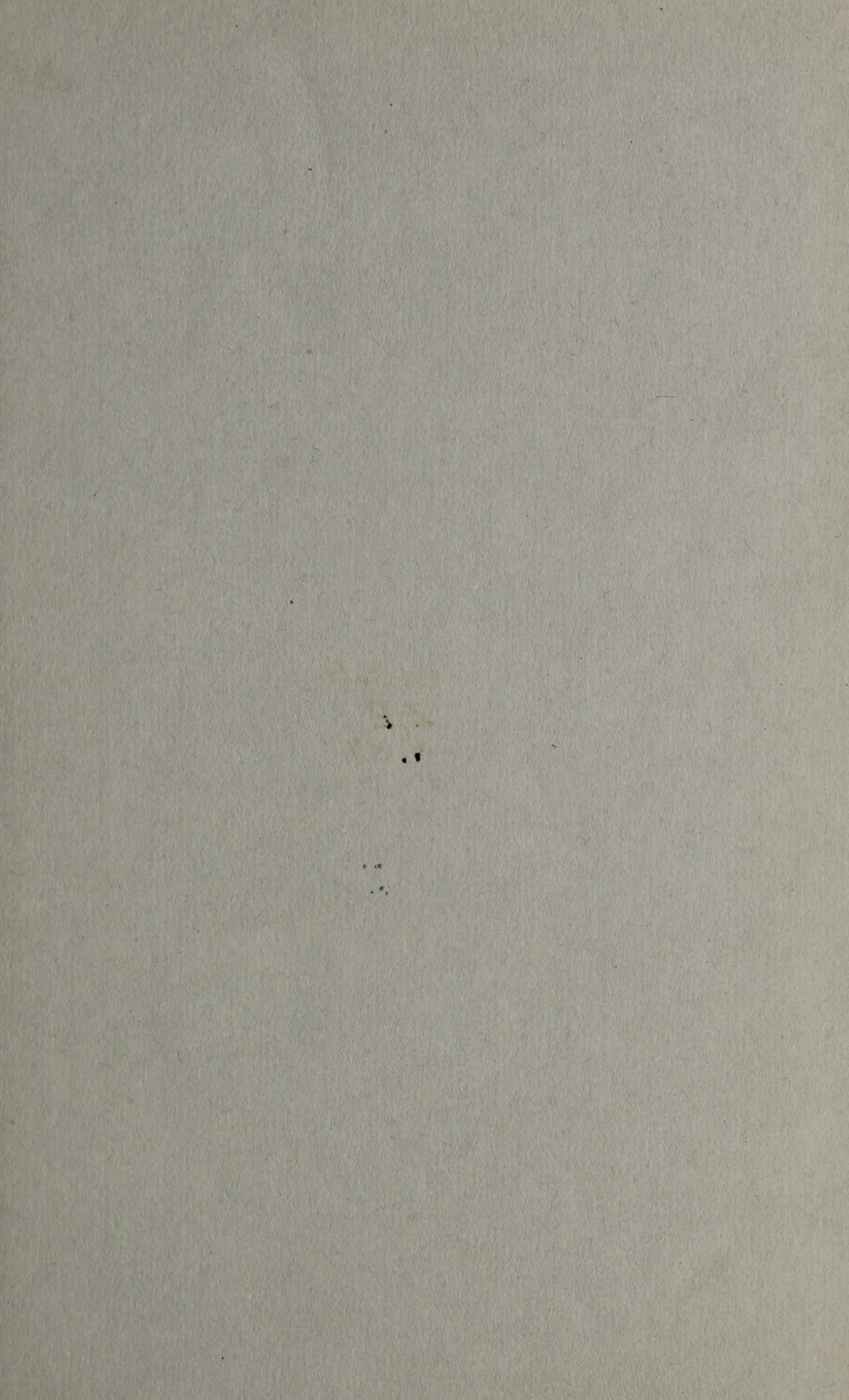
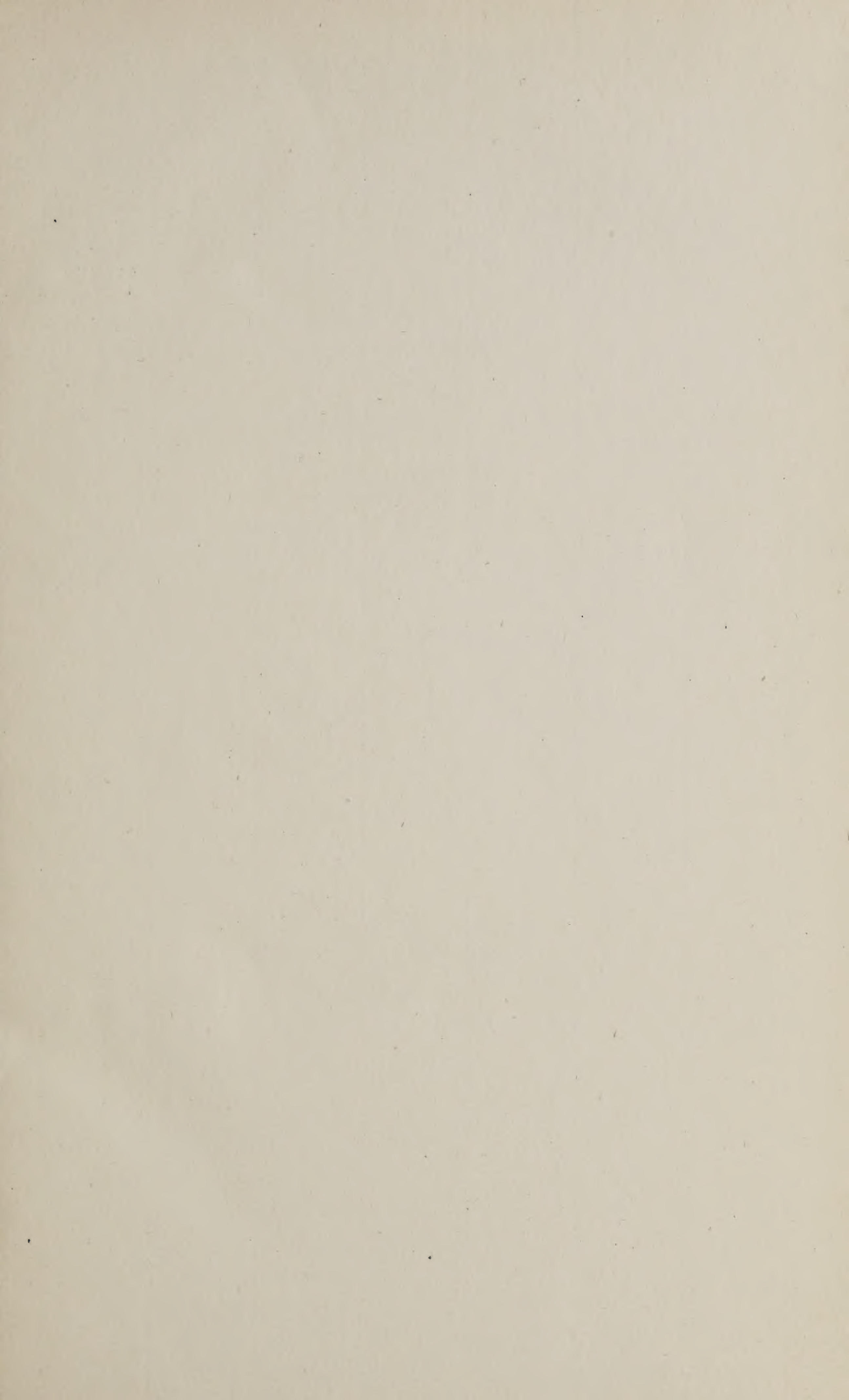
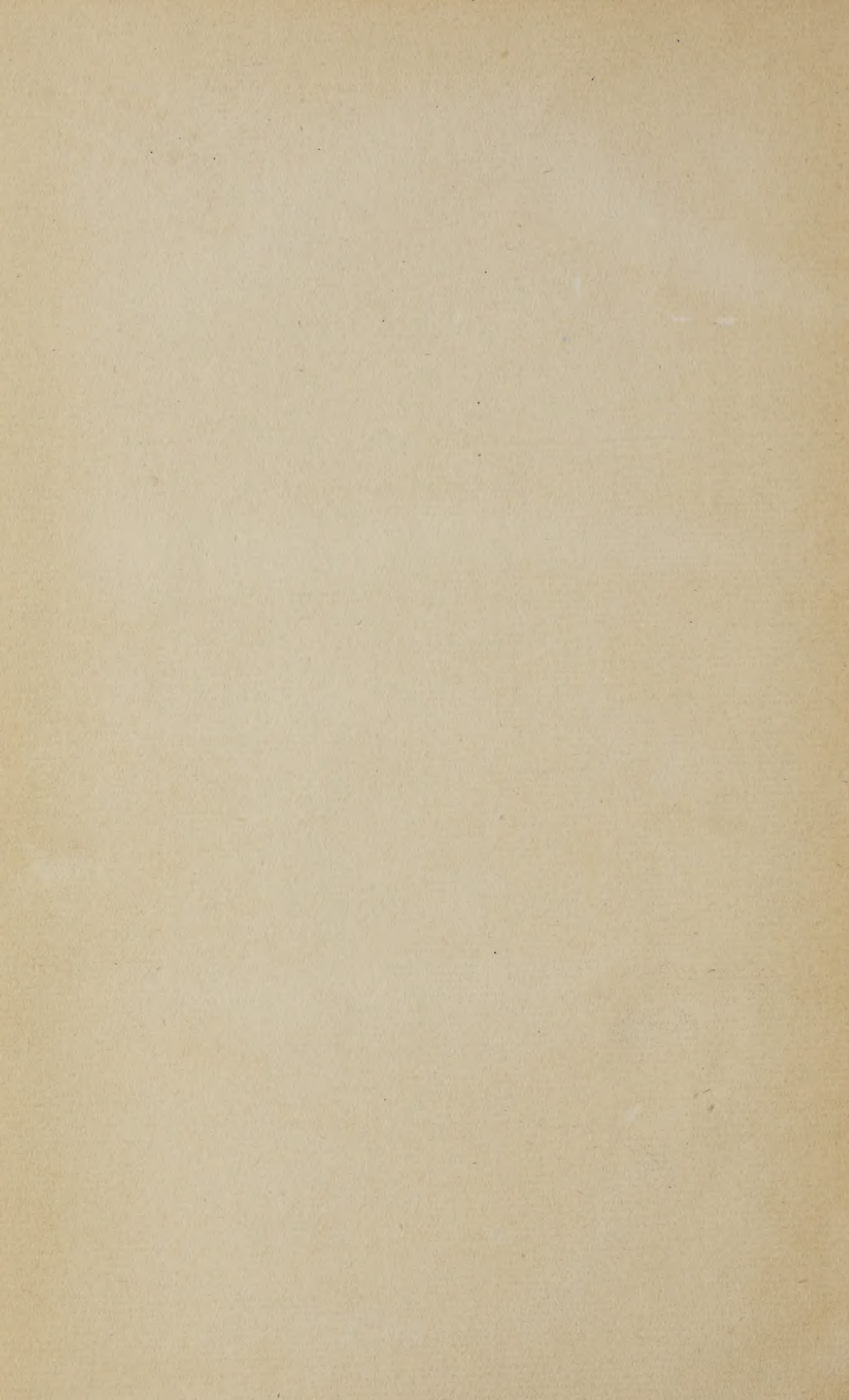








ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

DR. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

DR. A. GOLDSCHEIDER,
Professor der 3. med. Klinik

DR. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

DR. W. VON LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. A. VON STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel,

DR. C. VON NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Siebenundachtzigster Band.

Mit 12 Tafeln, 6 Abbildungen und 31 Kurven im Text.

BERLIN 1919.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

I.

Aus der inneren Abteilung des Jüdischen Krankenhauses zu Berlin.

Ueber Erythrozytenbefunde im Urin bei Minimal-Läsionen der Nieren.

Von

Prof. **H. Strauss.**

Durch die „Kriegsnephritiden“ ist nicht nur das Interesse für zahlreiche Fragen der Nierenpathologie in ausserordentlich hohem Grade gesteigert worden, sondern es ist auch gar manche Frage und gar mancher Befund in eine neue Beleuchtung gesetzt worden. Dies gilt zum Teil sogar auch für Befunde, die wir schon seit vielen Jahrzehnten zum festen und, wie wir geglaubt haben, nach jeder Richtung hin geklärten Besitze unseres diagnostischen Rüstzeuges gerechnet haben. Es fordern aber auch hier neue Erfahrungen an manchen Stellen zu neuen Betrachtungen auf. Dies gilt m. E. speziell auch nach den bei den „Kriegsnephritiden“ gemachten Erfahrungen für die Frage der semiotischen Bedeutung des Befundes vereinzelter Erythrozyten im Urin. Hat doch die diagnostische und prognostische Bewertung dieses Befundes im Hinblick auf die „Kriegsnephritiden“ eine überaus grosse Bedeutung dadurch erlangt, dass die Mehrzahl der „Kriegsnephritiden“ ein überaus langgestrecktes Rekonvaleszenzstadium zeigt, welches fast nur durch die Ausscheidung von Erythrozyten im Urin gekennzeichnet ist. Da von der Art der Bewertung dieses Befundes nicht bloss wichtige Fragen auf dem Gebiete der militärischen Wiederverwendung, sondern auch der Rentenversorgung der Erkrankten abhängen, so kann es nicht gleichgültig sein, wie dieser Befund gedeutet wird. Während Vertreter der „alten“ Schule in diesem Befunde meist einen Anlass zu einer sehr langdauernden Anwendung von forzierten Schonungsprinzipien sehen, sind Anhänger einer neueren Richtung auf dem vorliegenden Gebiete etwas wagemutiger geworden, und gerade in der letzten Zeit ist in dieser Zeitschrift eine Arbeit von Nassau[1]) erschienen, welcher in weiterer Verfolgung von Untersuchungen, die schon vorher L. F. Meyer[2]) angestellt hatte, zeigen konnte, dass bei mehr als einem Viertel der untersuchten Kriegsteilnehmer die lordotische Körperhaltung allein imstande ist, eine vorübergehende Albuminurie zu erzeugen, und dass in einem Teil dieser

---

1) Nassau, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84. H. 1 u. 2.

2) L. F. Meyer, Med. Klinik. 1917. Nr. 17.

Fälle neben einer lordotischen Albuminurie auch noch eine lordotische Hämaturie zu finden ist. Die hohe praktische Bedeutung der vorliegenden Frage für die Beurteilung abheilender Kriegsnephritiden hat mich im Verein mit anderen Beobachtungen und Erwägungen, welche ich schon in der 1. Auflage meiner „Nephritiden“[1]) angedeutet habe, dazu veranlasst, die klinisch-semiotische Bedeutung von vereinzelten Erythrozyten im Urin einem erneuten Studium zu unterwerfen. Leider erlaubte mir jedoch das Mass der mir augenblicklich zur Verfügung stehenden Zeit und der Mangel an arbeitsfreien Mitarbeitern nicht, dieses Ziel in derjenigen Form zu verfolgen, die mir ursprünglich vorgeschwebt hat. Ich musste mich vielmehr in erzwungener Anpassung an die Zeitverhältnisse mit einer Fragestellung und einer Versuchsanordnung begnügen, welche ich nur als eine summarische und infolgedessen nur als eine vorläufige, orientierende bezeichnen möchte. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen vermögen infolgedessen zunächst nur über prinzipielle Fragen Auskunft zu geben, und muss ich mir Spezialuntersuchungen zur weiteren Klärung der hier in Rede stehenden Fragen für eine spätere ruhigere Zeit vorbehalten. Trotzdem erscheinen mir jedoch die Untersuchungen auch in der vorliegenden nur orientierenden Form, in welcher sie bisher ausgeführt werden konnten, geeignet, Anlass zu geben, die an den meisten Stellen üblichen Grundsätze der semiotischen Verwendung des Erythrozytenbefundes im Urin einer Revision zu unterziehen.

Mit Rücksicht auf die von mir schon seit längerer Zeit gemachte Erfahrung, dass man auch bei anhydropischen Herz- und Gefässerkrankungen und auch bei Neubildungen, die ausserhalb der Nieren ihren Sitz haben, nicht ganz selten vereinzelte Erythrozyten im Urin antreffen kann, habe ich in den letzten Jahren systematisch bei den auf meine Abteilung aufgenommenen Schwerkranken den Urin nicht bloss auf Eiweiss (mit der Heller'schen Schichtungsprobe), sondern auch auf Formelemente untersuchen lassen, um ein Urteil über das Vorkommen von vereinzelten Erythrozyten und Erythrozytenschatten im Urin ohne das Vorhandensein nachweisbarer gröberer Nierenschädigungen zu gewinnen. Die betreffenden Untersuchungen erfolgten an dem Harnsatz des mittelst elektrischer Zentrifuge (2000 Umdrehungen pro Minute) während der Dauer von etwa 8—10 Minuten ausgeschleuderten Urins. Von diesen Befunden habe ich unter Ausschluss aller Fälle, bei welchen eine durch das klinische Bild erschliessbare Erkrankung der Nieren oder der Harnwege festgestellt war, 1200 Befunde zusammengestellt, um aus diesen Schlüsse über das Vorkommen von Erythrozyten und Erythrozytenschatten im Urin ohne das Vorhandensein einer im Bilde selbständigen Erkrankung der Nieren nnd Harnwege abzuleiten. Bei dieser Zusammenstellung wurde

1) H. Strauss, Die Nephritiden. 1. Aufl. S. 20. Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1916.

ich von den Medizinalpraktikanten meiner Abteilung, Fräulein Wolpe und Herrn Goldberg, sowie von der Laborantin meiner Abteilung, Fräulein E. Gattel, in sehr dankenswerter Weise unterstützt.

Da ich die vorliegenden Untersuchungen, wie ich schon bemerkt habe, unter dem Zwange äusserer Verhältnisse nur als Vorarbeit für künftige genauere Studien unternommen habe, so kam es mir bei der vorliegenden Untersuchung zunächst nur darauf an, zu erfahren:

1. bei welchen Altersklasen sich eine Häufung des Befundes bemerkbar macht;
2. bei welchen Krankheitsgruppen vorwiegend der Befund von Erythrozyten im Urin ohne klinisch manifeste Nierenerkrankungen zu erheben ist;
3. wie sich das Auftreten von Erythrozyten im Urin im Vergleich zu anderen Zeichen einer Nierenschädigung, insbesondere zum Erscheinen von Albumen und von Zylindern im Urin verhält.

Dem Studium dieser drei Fragen habe ich noch einige Untersuchungen angeschlossen, welche zur Nachprüfung der von L. F. Meyer und Nassau mitgeteilten Befunde über lordotische Albuminurie und Hämaturie dienen sollten, weil mir auch diese Befunde, welche zurzeit ein aktuelles militärärztliches Interesse darbieten, eine enge Beziehung zum Ziele meiner Untersuchungen zu besitzen schienen.

Unter den zusammengestellten 1200 Fällen[1]) fanden sich nicht weniger als 422 mal, d. h. in 35,2 pCt. bzw. unter Ausschluss der hydropischen Herz- und Gefässkranken nicht weniger als 370 mal unter 1148 Untersuchten, d. h. in 32,2 pCt. der Fälle Erythrozyten oder Erythrozytenschatten im Urin. Diese Häufigkeit ist so auffällig, dass sicher ein Teil der Gründe darin zu suchen ist, dass mit einer sehr gründlich arbeitenden elektrischen Zentrifuge ziemlich lange ausgeschleudert wurde, sowie darin, dass es sich nicht um Gesunde, sondern um Schwerkranke gehandelt hat, und dass schliesslich sehr genau auch auf Blutkörperchenschatten gefahndet wurde. Vielleicht ist aber auch ein Teil der Gründe darin gegeben, dass die Untersuchungen vorwiegend auf die zweite Hälfte der Kriegszeit entfallen, weil in der genannten Zeit die Bedingungen für die Nierenarbeit nicht als normal anzusehen waren. Lässt doch schon die bei Gesunden in den letzten zwei Jahren so häufig beobachtete „Kriegspolyurie“ an die Wirksamkeit nervöser oder toxischer (vielleicht in manchen „Ersatzstoffen“ für Kaffee, Tee, Bouillonwürfel usw. enthaltener) nierenreizender Momente während der Kriegszeit denken. Ich halte es deshalb für sehr gut möglich, dass bei Untersuchungen, die nur an Leichtkranken, sowie nur mit der gewöhnlichen Zentrifuge und auch zu anderen Zeiten aus-

1) Auf Wunsch der verehrlichen Redaktion musste mit Rücksicht auf die derzeitige Papierknappheit von einer ausführlichen Mitteilung der Tabellen Abstand genommen werden.

geführt werden, die Zahlen geringer ausfallen dürften. Infolgedessen möchte ich mich auf die hier entwickelten Verhältniszahlen nicht in exklusiver Weise festlegen, da sie unter besonderen Verhältnissen gewonnen sind, sondern aus den erhobenen Befunden nur in ganz allgemeiner Weise schliessen, dass Erythrozyten und Erythrozytenschatten unter viel häufigeren Bedingungen im Urin zu finden sind, als zurzeit an zahlreichen Stellen angenommen wird. Schwerkranke habe ich für meine Untersuchungen deshalb gewählt, weil ich in erster Linie den Einfluss des vaskulären und zirkulatorischen Moments auf die hier interessierende Frage studieren wollte.

Bezüglich der Frage, inwieweit spezielle Momente das vorliegende Untersuchungsergebnis beeinflusst haben, ist es zunächst von Interesse, die Verteilung des Erythrozytenbefundes auf die verschiedenen Altersklassen kennen zu lernen. Ueber diese Frage gibt folgende Tabelle Auskunft.

Tabelle I.

	Mit Erythrozyten									
	×		+		++		+++		Gesamtzahl	
Unter 30 Jahren	m. 3 (2) w. 10	13	m. 26 (24) w. 40 (39)	66	m. 6 w. 10	16	m. 1 w. 3	4	m. 36 (33) w. 63 (62)	99 (95)
Zwischen 30—50 J.	m. 13 w. 15 (14)	28	m. 25 (22) w. 29 (28)	54	m. 12 w. 9 (7)	21	m. 9 (8) w. 13	22	m. 59 (55) w. 66 (62)	125 (117)
Ueber 50 Jahre	m. 15 (14) w. 22 (17)	37	m. 38 (26) w. 64 (53)	102	m. 12 (8) w. 19 (17)	31	m. 15 (11) w. 13 (11)	28	m. 80 (59) w. 118 (98)	198 (157)

	Ohne Erythrozyten		Zahl der Untersuchten	
Unter 30 Jahren . . .	m. 129 w. 151	280	m. 165 (162) w. 214 (213)	379
Zwischen 30—50 Jahren	m. 129 w. 114	243	m. 188 (184) w. 180 (176)	368
Ueber 50 Jahre . . .	m. 124 w. 131	255	m. 204 (183) w. 249 (229)	453

Anm.: Die in den Tabellen mit Klammern versehenen Zahlen bedeuten in der Rubrik „Herz- und Gefässerkrankungen" die anhydropischen Fälle und in der Rubrik „Diabetes mellitus" die gleichzeitig an Tuberkulose Leidenden. Die Notiz „fb" bedeutet fieberhafte Fälle. In den Tabellen bedeutet × = ganz vereinzelte Erythrozyten, d. h. bei Durchmusterung des ganzen Präparates etwa 1—3 Erythrozyten oder Erythrozytenschatten. + = vereinzelte Erythrozyten, d. h. in jedem Gesichtsfeld 1—2 Erythrozyten oder Erythrozytenschatten. ++ = wenig Erythrozyten, d. h. in jedem Gesichtsfeld bis 5 Erythrozyten oder Erythrozytenschatten. +++ = mässig viel Erythrozyten, d. h. in jedem Gesichtsfeld 5—10 und mehr Erythrozyten oder Erythrozytenschatten.

Nach dem Ergebnis dieser Tabelle entfielen von 422 Patienten

auf die Altersgruppe unter 30 Jahren . . . . 99 = 23,45 pCt.

" " " zwischen 30 und 50 Jahren 125 = 29,62 "

" " " über 50 Jahre . . . . . 198 = 46,83 "

Berechnet man die betreffenden Zahlen auf die Gesamtzahl der Angehörigen der betreffenden Altersgruppen, so entfielen

auf die Altersgruppe unter 30 Jahren . . . . 99 zu 379 = 23,48 pCt.
„ „ „ zwischen 30 und 50 Jahren 125 „ 368 = 33,96 „
„ „ „ über 50 Jahre . . . . 198 „ 453 = 43,70 „

Es war also ein positiver Befund nicht bloss absolut, sondern auch relativ häufiger in den höheren Altersklassen zu konstatieren, und es bewegte sich die Zunahme in gradlinig aufsteigender Richtung.

Was die Beteiligung der beiden Geschlechter betrifft, so ergibt sich aus Tabelle I folgendes:

Es entfielen von den 422 positiven Befunden
auf das männliche Geschlecht 175,
„ „ weibliche „ 247,
das Verhältnis war also 41,46 pCt. männlich,
58,54 „ weiblich.

Von der Gesamtheit der Untersuchten entfielen
557 auf das männliche Geschlecht = 46,42 pCt. und
643 „ „ weibliche „ = 53,58 „

Wenn bei den Fällen des positiven Erythrozytenbefundes in allen Altersklassen das weibliche Geschlecht in stärkerem Grade überwiegt als in der Statistik, welche die Fälle mit negativem Befund wiedergibt, so ist dies vielleicht damit zu erklären, dass bei der Massenuntersuchung trotz zielbewussten Ausscheidens aller Untersuchungsbefunde, welche während, kurz vor und kurz nach der Menstruation erhoben wurden, doch hier und da ein prä- oder postmenstrueller Erythrozytenbefund oder eine Erythrozytenbeimengung durch gynäkologische Erkrankung mit untergelaufen sein mag. Eine solche bei einer Massenuntersuchung nicht vermeidbare Fehlerquelle vermag bei der Zahl der ausgeführten Untersuchungen jedoch das Ergebnis nur graduell, jedoch nicht prinzipiell zu beeinflussen.

In bezug auf die Frage, wie sich die positiven Befunde auf die einzelnen Krankheitsgruppen verteilen, ergab sich folgendes:

Tabelle II.

Nummer	Krankheitsgruppe	Krankheiten (in Klammern mit Fieber)	Ohne Erythrozyten	Mit Erythrozyten				Verhältnis der positiven Befunde der Gesamtzahl
				×	+	++	+++	
1	Herz- und Gefässerkrankungen (fb 2)	Myodeg. cord.	40	6 (2)	23 (2)	5 (3)	7 (3)	41 (10) : 81 (50)
		Arteriosklerose	24	3 (2)	10 (8)	4 (1)	2	19 (13) : 43 (37)
		Hemiplegie (alt)	12	3	6 (5)	1	1	11 (10) : 23 (22)
		Apoplexie (frisch)	10	1	1	3	5 (2)	10 (7) : 20 (17)
		Aneurysma	2	2	3	—	1 (0)	6 (5) : 8 (7)
		Angina pect.	5	—	1 (0)	—	—	1 (0) : 6 (5)
		Aorteninsuffizienz	4	—	5 (0)	—	—	5 (0) : 9 (4)
		Versch. Herz- u. Gefässerkrank.	4	5 (2)	5 (2)	3 (2)	1	14 (7) : 18 (11)
								107 (52) : 208 (153)

Tabelle II (Fortsetzung).

Nummer	Krankheits-gruppe	Krankheiten (in Klammern mit Fieber)	Ohne Erythrozyten	Mit Erythrozyten ×	+	++	+++	Verhältnis der positiven Befunde zur Gesamtzahl
2	Verdauungs- und Leberkrankheiten (fb 2)	Ulcus ventriculi	44	5	8	—	2	15 : 59
		Colitis	34	2	8	1	—	11 : 45
		Gastritis	34	1	6	4	—	11 : 45
		Carcinoma ventriculi . . .	15	—	9	1	4	14 : 29
		Cholecystitis acuta	9	1	3	—	1	5 : 14
		Cholelithiasis . . . . . . ,	7	—	8	1	—	9 : 16
		Gastroenteritis acuta . . .	2	1	2	2	1	6 : 8
		Leberlues	1	2	1	—	1	4 : 5
		Carcinoma hepatis	—	—	2	—	1	3 : 3
		Versch. Verdauungs- u. Leberkrankheiten	60	1	8	6	1	16 : 76
								94 : 300
3	Lungenkrankheiten (fb 13)	Tbc. pulm.	68	6	13	3	5	27 : 95
		Pleuritis	17	4	5	3	—	12 : 29
		Pleuraempyem.	1	1	2	—	—	3 : 4
		Bronchitis	36	2	7	1	2	12 : 48
		Asthma bronch.	10	2	3	1	—	6 : 16
		Versch. Lungenkrankheiten .	7	2	—	1	—	3 : 10
								63 : 202
4	Nervenerkrankungen (fb 1)	Ischias	10	1	5	—	—	6 : 16
		Tabes dorsalis	3	3	2	—	—	5 : 8
		Neurasthenie	16	—	1	—	—	1 : 17
		Versch. Nervenerkrankungen .	18	3	7	1	—	11 : 29
								23 : 70
5	(fb 2)	Diabet. mellit. (davon Tb) .	40	2 (2)	6 (3)	6 (2)	3	17(7): 57
6		Bluterkrankungen	20	1	1	3	4	9 : 29
7		Appendicitis	16	—	1	—	1	2 : 18
8		Icterus catarrh.	4	—	—	—	—	— : 4
9	Verschiedene Tumoren*) . . . . (ausser Ca. ventriculi und hepatis)		25	4	17	1	1	23 : 48
10	Polyarthr. rheum. acuta (fb 1)		27	5	11	6	3	25 : 52
11	Infektionskrankheiten (fb 8)	Pneumonie	33	4	12	5	3	24 : 57
		Influenza	8	—	2	—	—	2 : 10
		Angina catarrh.	15	1	3	2	1	7 : 22
		Dysenterie	5	—	—	2	1	3 : 8
		Erysipel	3	—	2	—	—	2 : 5
		Typhus	2	1	—	—	—	1 : 3
		Diphtherie	2	—	—	—	—	— : 2
		Andere Infektionskrankheiten .	3	—	1	—	—	1 : 4
								40 : 111
12	Andere Krankheiten (fb 2)		82	5	10	4	1	20 : 102

*) Die betreffenden Befunde entfielen im einzelnen auf folgende Tumoren:

Carcinoma pylori	1
Abdominaltumor	3
Carcinoma pankreastis . .	2
Carcinoma oesophag. . . .	2
Tumor pulm. dextr. . . .	1
Tumor pulm.	1
Kankroid der Mamma . .	1
	11
Uebertrag	11
Carcinoma recti	1
Tumor laryng.	1
Tumor medullae	1
Carcinoma ovarii	1
Ca. colon. sigm.	1
Carcinoma intestini . . .	1
	17
Uebertrag	17
Rückenmarkstumor . . .	1
Karzinose d. Periton. . .	1
Ca. vesic. fell et hepat. . .	1
Ca. mammae-pulm. . . .	1
Tumor flexur. sin.	1
Carcinoma uteri	1
	23

In dieser Tabelle, bei welcher die prozentualen Werte mehr als die absoluten interessieren, fällt zunächst auf, dass unter den an Herz- und Gefässerkrankungen Leidenden nahezu die Hälfte einen positiven Erythrozytenbefund darbot, falls die hydropischen Fälle mitgerechnet werden. Scheidet man aber die hydropischen Fälle aus, so liess etwa $^1/_3$ der Fälle einen positiven Befund erkennen. Besonders häufig war ein positiver Befund bei den Fällen von frischer Apoplexie und von älterer Hemiplegie.

Auch bei den Lungenkrankheiten zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie bei den anhydropischen Herz- und Gefässkranken. Dieses war wohl dadurch bedingt, dass sich bei dieser Gruppe auffällig viel fieberhafte Erkrankungen (Fälle von Tuberkulose, Empyem, Pleuritis usw.) fanden, und dass die Mehrzahl der an Bronchitis und an Asthma bronchiale leidenden Patienten höheren Altersgruppen angehörte.

Das letztere gilt auch für die Gruppe der Nervenerkrankungen, die im Verhältnis 23 : 70 einen positiven Befund darboten, da auch hier die höheren Altersklassen besonders stark vertreten waren, ebenso auch für die Fälle von Diabetes mellitus, die im Verhältnis 17 : 57 einen positiven Befund erkennen liessen.

Bei den Infektionskrankheiten einschliesslich des akuten Gelenkrheumatismus findet sich ebenfalls eine hohe Ziffer an positiven Befunden (bei den Infektionskrankheiten 40 : 111 und bei akuten Gelenkrheumatismen 23 : 48). Diese hohe Ziffer, die insbesondere bei den Pneumonien zutage tritt (25 : 52), dürfte in erster Linie auf die allgemeine Wirkung toxischer Vorgänge, zum Teil aber auch auf die Wirkung von lokalen Entzündungsprozessen an den Nieren und schliesslich vielleicht zum Teil auch auf die durch den fieberhaften Prozess bzw. durch den Infekt veränderten Zirkulationsverhältnisse in den Nieren zurückzuführen sein.

Von besonderem Interesse ist auch das relativ häufige Vorkommen von Erythrozyten bei Tumoren der verschiedensten Organe (23:48). Es mag für diese Gruppe dahingestellt bleiben, wie gross der Einfluss des toxischen Moments der Neubildung, und wie hoch der Umstand zu bewerten sein mag, dass auch hier die Mehrzahl der Untersuchten den höheren Altersgruppen angehörte. Es soll aber in diesem Zusammenhange doch daran erinnert werden, dass seiner Zeit schon Friedrich von Müller[1]) auf das relativ häufige Vorkommen einer durch Neoplasmen im Sinne einer Fernwirkung erzeugten Albuminurie hingewiesen hat.

Einer besonderen Betrachtung bedarf noch der Umstand, dass auch in nahezu einem Drittel der Fälle von Erkrankungen des Verdauungsapparates ein positiver Befund zu konstatieren war. In dieser Gruppe

1) F. v. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16.

finden sich jedoch zunächst 27 Fälle von vorgeschrittenem Magenkarzinom und vier Fälle von vorgeschrittenem Leberkrebs, ferner fünf Fälle von Leberlues, bei welcher mit der Möglichkeit gleichzeitiger spezifischer Veränderungen in den Nieren gerechnet werden darf. Ferner finden sich in dieser Gruppe 12 Fälle von akuter Gastroenteritis verzeichnet, bei welchen infektiöse Momente eine entscheidende Rolle gespielt haben dürften. Auch von den Fällen von akuter Cholezystitis, sowie von manchen Fällen der Sammelgruppe Gastritis oder Colitis darf wohl Aehnliches vermutet werden, weil in dieser Gruppe auch zahlreiche diesen Krankheitsgruppen angehörige Fälle von subakutem Charakter verzeichnet sind. Es bleibt also nur noch die Frage offen, wie die positiven Befunde bei den Fällen von Magengeschwür zu erklären sind. Der Befund dürfte sich in diesen Fällen kaum einheitlich erklären lassen, und es bleibt besonderen Untersuchungen vorbehalten, hier klärend zu wirken.

Wenn wir die Gesamtheit der vorstehend erörterten Beobachtungen überblicken, so zeigt sich jedenfalls, dass bei langdauerndem intensivem Zentrifugieren und bei genauer Durchsuchung des mikroskopischen Präparates häufiger als es bisher bekannt war, vereinzelte Erythrozyten und Erythrozytenschatten im Urin gefunden werden können. Wenn ich auch, wie schon weiter oben bemerkt ist, überzeugt bin, dass die von mir festgestellten Verhältniszahlen nach mancher Richtung hin von äusseren Momenten beeinflusst worden sind, und ich sie infolgedessen nur in summarischer Weise als Orientierung betrachte, so genügen sie doch auch in dieser, spätere Modifikationen zulassenden Form, um zu einer erneuten Betrachtung des vorliegenden Gebietes aufzufordern. Bei einer solchen Betrachtung ist es auffällig, dass der Befund namentlich unter solchen Verhältnissen erhoben werden konnte, bei welchen mit der Möglichkeit einer Läsion der Nierengefässe, sei es auf degenerativer angiosklerotischer oder infektiös-toxischer Grundlage, zu rechnen ist. Wir werden dies verständlich finden, wenn wir bedenken, dass zum Erscheinen weniger Erythrozyten im Urin keine ausgedehnten Nierenveränderungen notwendig sind, sondern dass schon ein ganz minimaler zirkumskripter anatomischer Defekt im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit genügt, falls sonst die Bedingungen für den Durchtritt von Erythrozyten aus der Gefässbahn günstig sind. A priori sind solche „Minimal-Läsionen" bei sehr vielen Menschen zu erwarten, wenn man erwägt, wie häufig einerseits Gefässveränderungen nach dem 40. Lebensjahre (wie die Kriegserfahrungen über Arteriosklerose gezeigt haben, aber auch oft schon früher), und wie zahlreich andererseits bei jüngeren Personen die Ursachen sind, welche geringfügige Entzündungsprozesse oder sonstige Läsionen an den Nieren zu erzeugen vermögen, welche bei Hinzutritt eines neuen Momentes zum

Durchtritt von Erythrozyten Gelegenheit geben können. Haben doch u. a. auch neuere Untersuchungen bei der Kriegsnephritis [Francke und Mehrer[1])] gezeigt, dass die Reparation der Kriegsnephritis (und wohl auch anderer akuter Nephritiden) nicht an allen Teilen der Nieren gleichmässig, sondern zeitlich und graduell verschieden erfolgen kann.

Für die Auffassung, dass schon minimale Läsionen am Gefässteil der Nieren zum Erscheinen von vereinzelten Erythrozyten im Urin genügen können, darf m. E. auch die Tatsache angeführt werden, dass bei meinen Befunden Eiweiss und Zylinder seltener waren als Erythrozyten bzw. Erythrozytenschatten. Ueber das Verhältnis der drei genannten Befunde zu einander orientiert die folgende Tabelle.

Tabelle III.

Krankheitsgruppe	Erythrozyten	Albumen		Zylinder		Albumen und Zylinder	
Herz- und Gefässkrankheiten (107 Fälle)	×	9 (3)	72 (36)	5 (3)	35 (17)	4 (2)	26 (11)
	+	39 (21)		17 (6)		12 (3)	
	++	13 (6)		6 (4)		5 (3)	
	+++	11 (6)		7 (4)		5 (3)	
Verdauungs- und Leberkrankheiten (94 Fälle)	×	3	42	1	15	1	11
	+	28		8		7	
	++	5		3		1	
	+++	6		3		2	
Lungenkrankheiten (63 Fälle)	×	9	39	2	17	2	13
	+	17		9		5	
	++	9		3		3	
	+++	4		3		3	
Nervenkrankheiten (23 Fälle)	×	1	9	1	3	—	—
	+	8		2		—	
	++	—		—		—	
	+++	—		—		—	
Diabetes mellitus (17 Fälle)	×	1	12	—	2	—	2
	+	5		—		—	
	++	4		1		1	
	+++	2		1		1	
Bluterkrankungen (9 Fälle)	×	—	5	1	2	—	1
	+	—		—		—	
	++	2		1		1	
	+++	3		—		—	
Appendizitis (2 Fälle)	×	—	—	—	—	—	—
	+	—		—		—	
	++	—		—		—	
	+++	—		—		—	
Icterus catarrh. (4 Fälle)	×	—	—	—	—	—	—
	+	—		—		—	
	++	—		—		—	
	+++	—		—		—	

Die in der Rubrik Herz- und Gefässkrankheiten eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf die anhydropischen Fälle.

1) Francke und Mehrer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917.

Tabelle III (Fortsetzung).

Krankheitsgruppe	Erythrozyten	Albumen		Zylinder		Albumen und Zylinder	
Versch. Tumoren (23 Fälle)	×	—		—		—	
	+	13	14	4	4	4	4
	++	—		—		—	
	+++	1		—		—	
Polyarth. rheum. acuta (25 Fälle)	×	1		—		—	
	+	5	12	2	3	2	3
	++	4		1		1	
	+++	2		—		—	
Infektionskrankheiten (40 Fälle)	×	4		—		—	
	+	13	27	8	12	8	12
	++	7		2		2	
	+++	3		2		2	
Andere Krankheiten (20 Fälle)	×	2		—		—	
	+	3	8	—	—	—	—
	++	2		—		—	
	+++	1		—		—	

Das Ergebnis dieser Tabelle, das wohl gleichfalls auf die besonderen Bedingungen zurückzuführen ist, unter welchen meine Beobachtungen gewonnen sind, weicht zwar insofern von den bisherigen Feststellungen ab, als bei geringen Nierenläsionen, wie z. B. bei der orthotischen Albuminurie oder bei infektiösen toxischen Nierenveränderungen, Albuminurie häufiger gefunden wurde als Hämaturie, steht aber in Parallele zu der Erfahrung, dass bei abklingenden akuten Glomerulonephritiden Erythrozyten oft länger im Urin nachgewiesen werden können als Albumen. Wenn man sich ausserdem der Tatsache erinnert, dass es Noxen gibt, welche nur im Sinne der Albuminurieerzeugung ohne gleichzeitige Veranlassung zur Blutausscheidung wirken — wir finden dies klinisch bei reinen Tubularprozessen —, so können wir ganz allgemein Hämaturie- und (nur) Albuminurieerzeugende Noxen unterscheiden. Freilich lehrt die Erfahrung, dass ein und dieselbe Noxe nicht ganz selten auch nach beiden Richtungen wirken kann. Wenn man nun bedenkt, wie häufig eine Gelegenheit zu geringfügigen Erkrankungen der Nieren gegeben ist — es interessieren hier besonders die Glomerular-Erkrankungen —, und wie schwer es oft ist, die letzten Reste von Glomerular-Affektionen zum Verschwinden zu bringen, so wird die Vermutung nahegelegt, dass sehr viele Menschen an ihren Nieren einen vulnerablen Punkt im Sinne einer „Blutungsbereitschaft“ besitzen, der erst dann manifest wird, wenn noch eine besondere die Blutung „auslösende“ Wirkung hinzukommt. Die Dinge scheinen bei der Hämaturie nicht viel anders zu liegen als bei der Albuminurie, wo wir ja auch bei der intermittierenden Form eine Dauerdisposition und eine auslösende Ursache unterscheiden müssen. Die Parallelen zwischen Albuminurie und Hämaturie sind für die vorliegende Betrachtung über-

haupt so gross, dass sich ein spezielles Eingehen auf dieses Gebiet zum Mindesten in bezug auf die „orthotischen“ oder „lordotischen“ Formen lohnt.

Da es nicht bei jedem Menschen gelingt, eine „orthotische“ oder „lordotische“ Albuminurie zu erzeugen — ich habe zweimal bei Jugendlichen sogar einen Typus inversus beobachtet — so ist für die Erklärung des Befundes von verschiedenen Autoren ausser der besonderen Körperhaltung noch ein zweites Moment, nämlich eine besondere Anfälligkeit der Nieren als Ursache des Phänomens angesprochen worden. Diese „Anfälligkeit“ dürfte im Einzelfalle wohl verschieden geartet sein. So habe ich schon vor Jahren[1]) betont, dass in zahlreichen Fällen eine konstitutionelle Asthenie, wie sie im „Habitus asthenicus“ gegeben ist, den Boden für die „albuminurogene“ Wirksamkeit der Lordosenstellung abgibt und dabei u. a. auch auf das Bindeglied einer eventuellen Gefässenge hingewiesen. Auch Nassau (l. c.) hat die Bedeutung des Habitus asthenicus bei seinen, das Pubertätsalter häufig überschreitenden, Fällen hervorgehoben. Wie ich weiterhin schon an anderer Stelle[2]) erörtert habe, bedarf ferner für die Erklärung der „Steh-Albuminurie“ das vaskuläre Moment einer besonderen Berücksichtigung. Ich habe mich der Anschauung derjenigen Autoren angeschlossen, welche in dem Befund der orthotischen Albuminurie den Ausdruck einer vorübergehenden Ernährungsstörung der Nieren erblicken, und sehe in der gewöhnlichen Form der orthotischen Albuminurie vorwiegend eine temporäre Dystrophie des Epithelial-Apparates der Nieren. Eine solche Auffassung reicht allerdings für die Fälle von „Steh-Hämaturie“ nicht aus, wie sie Nassau beschrieben hat. Hat doch Nassau (l. c.) unter 35 Fällen von Steh-Albuminurie 19 mal — d. h. in nur etwa der Hälfte der Fälle „Steh-Hämaturie“ beobachtet. Diese Befunde weisen intensiv auf den Gefässapparat der Nieren als selbsttätig wirksamen Angriffspunkt der Störung hin und lassen für den vorliegenden Zustand die Ernährungsstörung der Nieren als die geringere und die Gefässdurchlässigkeit als die grössere Störung erscheinen. Dies gibt im Zusammenhang mit den bisherigen Betrachtungen zu einer Reihe von Fragen Veranlassung. Von diesen sollen hier jedoch nur diejenigen gestreift werden, welche für die Frage der Aenderung der Zirkulation in den Nieren Interesse besitzen.

Unter den verschiedenen Störungen, welche eine Aenderung der Blutversorgung in den Nieren erzeugen können, scheint mir der Faktor Ermüdung mit seinem Einfluss auf das Gefässsystem und auf die gesamte Zirkulation einer intensiveren Erwägung wert, als sie ihm bisher an vielen Stellen entgegengebracht worden ist. Für eine solche Auffassung stütze ich mich nicht nur auf einige allgemeine

1) H. Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 48; Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 5; und a. a. O.

2) H. Strauss, Die Nephritiden. l. c.

Erwägungen, sondern auch auf einige Nachprüfungen der Nassau'schen Versuche, bei welchen ich nicht nur auf die Eiweissausscheidung, sondern vor allem auf die Ausscheidung von Erythrozyten im Urin geachtet habe und ausserdem auch durch Anstellung der Ehrlich'schen Benzaldehydprobe das Verhalten der Leberzirkulation geprüft habe. Ich habe der letzteren deshalb meine Aufmerksamkeit zugewandt, weil ich von der Voraussetzung ausging, dass eine etwaige Blutstauung in der Leber sich durch einen positiven Ausfall der Benzaldehyd- bzw. Urobilinogenprobe kundgeben dürfte, da die letztere Probe als ein sehr feiner Indikator der Leberfunktion wohl auch geringe Zirkulationsstörungen in der Leber verraten dürfte. Bei den betreffenden Versuchen, bei welchen die von Nassau beschriebene Stellung genau eingehalten wurde, fand sich folgendes (s. nebenstehende Tabelle IV).

Nach dem Ausfall der vorliegenden Versuche, nach deren Ausführung übrigens fast alle Versuchspersonen ein subjektives Ermüdungsgefühl und nicht selten auch Kreuzschmerzen angaben, war also bei einer Reihe von Rekonvaleszenten von akuten Kriegsnephritiden — jedoch keineswegs bei allen Untersuchten — nach $^1/_2$ stündiger Lordosenstellung Auftreten bzw. Zunahme von Albumen sowie Auftreten bzw. Zunahme von Erythrozyten und mehrfach gleichzeitig auch Auftreten von Urobilinogen im Urin zu konstatieren[1]). Wie ich bereits erwähnte, sehe ich in der „lordotischen Urobilinogenurie" ein Stauungsphänomen. Es ist nun die Frage, ob diese Stauung im Sinne einer allgemeinen Ermüdung oder im Sinne einer durch lokale mechanische Momente erzeugten Stauung zu deuten ist. Ich halte die erstere Auffassung für mehr naheliegend, weil die Venae hepaticae so weit von den Venae renales entfernt liegen, dass die durch lokale Momente bei den letzteren durch die Lordosenstellung erzeugte Zirkulationserschwerung bei den Venae hepaticae keineswegs in gleicher Weise erzeugt werden muss.

Es scheint mir überhaupt nicht ganz leicht, genaue Vorstellungen über die Art der mechanischen Aenderung der Blutversorgung infolge einer forcierten Lordosestellung zu äussern. Man stellt sich zwar im Allgemeinen vor, dass die lordotisch gekrümmte Wirbelsäule die Vena cava inferior komprimiert. Es wäre aber auch möglich, dass bei der Lordosenstellung der „Nierennischen" [Wolkow und Delitzin[2])] die Nieren in toto in ihrer Lage verändert werden, so dass Abknickungen an den abführenden Venae renales zustande kommen können. Vielleicht addieren sich auch beide Vorgänge. Es verdient dabei Beachtung, dass bei Trägern des Habitus asthenicus die „Nierennischen" häufig von vornherein abnorm flach angelegt sind, so dass bei Lordorsenstellung ein Herausgleiten der Nieren aus ihren Nischen erleichtert werden dürfte.

---

1) In zwei in der Tabelle nicht besonders erwähnten Versuchen habe ich allerdings unter dem Einfluss der genannten Haltung Urobilinogen ohne Albuminurie und ohne Hämaturie auftreten sehen. Vielleicht handelte es sich in diesen Fällen um eine primär labile Leberfunktion und lässt sich auch das hier beschriebene Vorgehen im Sinne einer Funktionsprobe der Leber verwerten.

2) Wolkow und Delitzin, Die Wanderniere. A. Hirschwald, Berlin 1899.

Tabelle IV.

Name	Diagnose	Essigs.-Probe in Kälte	Albumen	Esbach	Urob. (Kälte)	Sediment
stehend (vorh. 8 1/2 Uhr)	Kriegs-nephritis	0	0	0	0	Mässig viel Eryth., Leuk., wenig Epith. gran. Zyl.
(nach 1/4 Std.)	im Rekon-valeszenz-	0	+		0	Mässig viel Eryth., wenig Leuk., Epith., hyal. Zyl.
(nach 1/2 Std.)	Stadium	0	+		+Spur	Zieml. reichl. Eryth., wenig hyal. Zyl., Leuk., Epith.
(nach 3/4 Std.)		0	+Spur		+Spur	Zieml. reichl. Eryth., wenig Epith., hyal. Zyl., Leuk.
end (nach 2 Std.)		0	0	0	0	Wenig Epith., Eryth.
stehend (vorh. 8 1/2 Uhr)	do.	0	0	0	0	Wenig Eryth., Leuk., Epith.
(nach 1/4 Std.)		schw. Opals.	++		+	Zieml. reichl. Eryth., mässig viel Leuk., op. Zyl., wenig Epith.
(nach 1/2 Std.)		do.	0		+	Reichl. Salze, phosph. K., wenig Leuk., Epith., Eryth.
(nach 3/4 Std.)		do.	0		0	Mässig viel Eryth., wenig Epith., Leuk.
end (nach 2 Std.)		0	0	0	0	Reichl. Salze, Bakt., wenig Epith., Leuk., Eryth.
stehend (vorh. 8 1/2 Uhr)	do.	schw. Trübg.	+Spur	0	0	Zieml. reichl. Leuk., wenig Epith., Eryth., hyal. Zyl., 1 Leuk.-Zyl.
(nach 1/4 Std.)			0	0	0	
(nach 1/2 Std.)			0	0	0	
(nach 3/4 Std.)		do.	+Spur		+Spur	Zieml. viel Leuk., wenig Eryth., hyal. gran. Zyl., Epith.
end (nach 2 Std.)		do.	+Spur	1/4 ‰	+Spur	Zieml. viel Leuk., wenig gran. hyal. Zyl., Eryth., Epith.
(10 Min. n. Beg. der Lordose)	do.		0	+Spur	0	Reichl. Epith., wenig Leuk., Epith.
(20 Min. n. Beg. der Lordose)			0		0	Reichl. Epith., wenig Leuk., Epith., Eryth.
(30 Min. n. Beg. der Lordose)			+	3/4 ‰	+	Reichl. Epith., wonig Eryth., Leuk., Epith., hyal. Zyl.
(vorher)	do.	0	0		+Spur	Wenig Epith., Leuk.
(10 Min. n. Lordose)		0	0		+Spur	do.
(20 Min. n. Lordose)		0	0		+Spur	do.
(30 Min. n. Lordose)		0	+Spur		+	Wenig Eryth., Leuk., Epith.
(vorher)	do.	0	Spur		0	Einzelne Eryth. u. Leuk.
(nach 10 Min.)		0	+		Spur	do.
(nach 20 Min.)		0	+		Spur	Mässig viel Eryth., wenig Leuk.
(nach 30 Min.)		0	+		0	do.

Bei 14 weiteren Fällen, die in gleicher Weise untersucht worden sind, fand sich als Folge der Lordosenhaltung einmal gleichzeitig positiver Ausfall der Essigsäureprobe[1]), Eiweissprobe, der Urobilinogenprobe und Hämaturie, 3 mal nur Eiweiss, Urobilinogen und Hämaturie und 2 mal nur Urobilinogen; 7 mal fielen sämtliche Untersuchungen negativ aus.

1) Anm.: Es verdient besondere Beachtung, dass bei dem vorstehenden mit forcierter Lordosenstellung ausgeführten Versuchen der in der Kälte durch Essigsäure fällbare Körper, über dessen Natur die Meinungen ja immer noch nicht völlig übereinstimmend sind, erheblich seltener zu finden war, als bei den landläufigen Fällen von orthotischer Albuminurie.

Wenn diese hier geäusserte Deutung der „lordotischen Urobilinogenurie“ richtig sein sollte, so würden die vorliegenden Befunde die hier vertretene Anschauung von der Bedeutung des Faktors Ermüdung als einer Teilursache einer lordotischen Albuminurie und einer lordotischen Hämaturie zu stützen geeignet sein. Für die Bedeutung des Faktors Ermüdung dürfen aber, wie bereits schon angedeutet wurde, auch noch einige allgemeine Erwägungen geltend gemacht werden. Ich denke hier nicht nur an die von mir schon vor Jahren (l. c.) und auch von Nassau neuerdings betonte Erfahrung, dass die lordotische Albuminurie bzw. Steh-Albuminurie besonders bei Vertretern des Habitus asthenicus auftritt (aber weder bei allen Vertretern dieses Typus nachgewiesen noch bei robusten Personen grundsätzlich vermisst werden kann), sondern auch an die Beobachtung von Nassau, dass die „Steh-Albuminurie“ nicht zu erzeugen war, wenn die Versuchspersonen sich anlehnten oder durch gleichzeitige kräftige Armbewegung die Gesamtzirkulation anregten und schliesslich auch an die seiner Zeit von P. Edel[1]) gemachte — einer gleichen Deutung zugängliche — Feststellung, dass minimale Albuminurien durch soldatisch strammes aber nicht bis zur Ermüdung führendes Marschieren zum Verschwinden gebracht werden können. Im gleichen Sinne möchte ich auch noch eine Beobachtung von Goldscheider[2]) verwerten, welcher bei Rekonvaleszenten von akuter Kriegsnephritis bei Gartenarbeit des öfteren infolge Bückens ein Wiederauftreten von Eiweiss und Erythrozyten im Urin nachweisen konnte, sowie auch die Erfahrung, dass bei manchen Personen auch eine Geh- oder Marsch-Albuminurie, sowie eine Sport-Albuminurie festgestellt werden kann, ohne dass dabei das Moment der Lordosenhaltung immer eine Rolle spielt. M. E. lassen sich durch den Faktor „Ermüdung“ auch die Befunde nach Gepäckmärschen oder nach athletischen Höchstleistungen unschwer erklären, wie sie von Feigl und Querner[3]), Christensen[4]) u. a. mitgeteilt sind. Hat man doch bei diesen Untersuchungen, bei welchen Maximalleistungen den Gegenstand der Betrachtung gebildet haben, nur bei einem Teil der Fälle Albuminurie und Hämaturie feststellen können. Jedenfalls halte ich es bei künftigen Untersuchungen für mindestens sehr interessant, festzustellen, ob in den betreffenden Fällen auch eine „Urobilinogenurie“ nachzuweisen ist. Bei den Gepäckmärschen könnte allerdings eine durch die Tornisterlast erzeugte Lordosenstellung der Wirbelsäule mitgewirkt haben. Durch die Wirkung des Faktors „Ermüdung“ auf die Zirkulation in den Nieren lassen sich m. E. auch noch eine ganze Reihe anderer Formen von „Arbeits-

1) P. Edel, Münchener med. Wochenschr. 1901 und a. a. O.
2) Goldscheider, Zeitschr. f. phys. u. diätet. Ther. 1917.
3) Feigl und Querner, Diese Zeitschr. 1916. Bd. 83. H. 3 u. 4.
4) Christensen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 98.

albuminurie" und von „Arbeitshämaturie" erklären, und es ist vielleicht kein Zufall, dass gerade auch bei militärischen Uebungen wiederholt „Marsch- und Reithämaturieen" in makroskopisch sichtbarer Form bei anscheinend gesunden Nieren festgestellt worden sind. Ueber solche Fälle ist von einer Anzahl von Autoren berichtet worden und es hat Lifschitz[1]) jüngst die betreffenden Fälle zusammengestellt. Möglicherweise hängt auch die Tatsache, dass intensive Muskelarbeit ohne Lordosenstellung, wenn sie nicht ein Höchstmass erreicht, viel seltener eine Albuminurie und Erythrozyten-Ausscheidung im Urin zu erzeugen vermag, als gleich langes Strammstehen damit zusammen, dass die Arbeit als solche die Gesamtzirkulation anregt, falls nicht der Faktor „Ermüdung" die Herrschaft gewinnt.

Dass man auch durch Rudern bei bestimmten Personen Albuminurie und Erythrozytenausscheidung erzeugen kann, sah ich in einer Reihe von Arbeitsversuchen am Ruderapparat. Die betreffenden Versuche wurden derart angestellt, dass ich die betreffenden Patienten am Ruderapparat 10 Minuten arbeiten liess und dass der Urin vor und nach dem Rudern untersucht wurde.

Tabelle V (Ruderübungen).

Datum	Name	Albumen	Erythrozyten	Diagnose
	Gruppe I.			
30. 8.	Mü. (vor)	0	0	Vitium cordis compensatum.
	(nach)	+	0	
31. 8.	(vor)	0	0	
	(nach)	+	0	
31. 8.	Gr. (vor)	0	wenig	Diabetes.
	(nach)	+ Spur	mässig viel	
	(2 Std. später)	0	0	
26. 9.	Co. (vor)	0	wenig	Kriegsnephr. in Rekonvaleszenz,
	(nach)	0	mässig viel	
	(2 Std. später)	+ Spur	do.	
	(4 „ „)	+ Spur	do.	
22. 10.	Ei. (vor)	0	wenig	do.
	(nach)	+ Spur	mässig viel	
	(2 Std. später)	0	wenig	
	Gruppe II (mit Albumen).			
31. 8.	Ha. (vor)	+	wenig	Nephritis chronica (Lues).
	(nach)	+	do.	
9. 1.	(vor)	+	do.	
	(nach)	+	do.	
22. 10.	Lö. (vor)	+ Spur	mässig viel	Kriegsnephr. in Rekonvaleszenz.
	(nach)	+ Spur	reichlich	
	(2 Std. später)	+ Spur	gz. vereinzelt	

Gruppe III.

6 Personen, darunter auch 2 Fälle von Rekonvaleszenz von Kriegsnephritis liessen eine Einwirkung des Ruderversuches vermissen.

1) Lifschitz, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1915. Nr. 47.

Bei diesen Versuchen über „Ruder-Albuminurie" war interessant, dass nicht nur mehrere Rekonvaleszenten von akuten Kriegsnephritiden 10 Minuten langes Rudern ohne Aenderung des Urinbefundes ertrugen — im Gegensatz zu anderen, bei welchen ein deutlicher Einfluss dieser Belastungsprobe zu konstatieren war, sondern dass auch derjenige Nichtnephritiker, welcher bei diesen Ruderversuchen die stärkste Albuminurie und Hämaturie gezeigt hatte, ein leicht zur Ermüdung neigender jugendlicher (von klinischen Nierensymptomen freier) Diabetiker war, der einige Wochen später einem Coma diabeticum erlag, und der bei der mikroskopischen Untersuchung der Niere ausgedehnte Verdickungen der Vasa afferentia der Nieren und auch in der Leber eine hyaline Degeneration an den kleinen Gefässen, d. h. ein Anfangsstadium von diffuser Arteriolosklerose im Sinne der seiner Zeit von Gull und Sutton beschriebenen Arterio capillary-fibrosis darbot, also ein bereits krankes Nierengefässsystem besass.

Bei den Sport- und Arbeitsalbuminurien ist im Hinblick auf den vorliegenden Gedankengang weiterhin von besonderem Interesse, dass nur ein Teil der betreffenden Personen, aber keineswegs die Gesamtheit (s. Christensen) durch Training die Neigung zu Albuminurie verliert, ein Moment, das sich m. E. auch auf dem Boden der Ermüdungstheorie erklären lässt, da doch das Wesen des Trainings darin besteht, dass für eine bestimmte Leistung die Ermüdungsgrenze hinausgerückt wird, was allerdings nicht bei allen Trainierten und bei denselben Personen auch nicht zu allen Zeiten in gleicher Weise gelingt.

Das klinische Interesse der vorstehend erörterten Befunde geht m. E. über die Frage der Kriegsnephritiden hinaus, weil sie zeigen, dass der Befund von Erythrozyten und von Erythrozytenschatten im Urin auch dann, wenn ihre renale Herkunft ausser Zweifel steht, einen Befund darstellen, der so vieldeutig ist, dass er nur auf grösster Kritik d. h. nur nach sorgfältigster Erwägung aller anderen gleichzeitigen Befunde einer diagnostischen uud prognostischen Verwertung fähig ist. Wie wir gesehen haben, ist die Zahl der Möglichkeiten für eine erhöhte „Durchlässigkeit" des Nierengefässapparates eine recht grosse und es bedarf oft eines an sich nicht sehr bedeutsamen Accidens, um aus der „Durchlässigkeit" der Gefässe einen „Durchtritt" von Blutkörperchen zu erzeugen. „Konditionelles" Denken ist also auch für dle Verwertung des Eiweiss- und Erythrozytenbefundes im Urin in besonderem Grade notwendig.

Es schien mir am Platze, die vorliegenden Befunde und Betrachtungen schon jetzt mitzuteilen, weil sie, wie schon am Anfang dieser Veröffentlichung angedeutet wurde, gewisse praktische Schlussfolgerungen für die Beurteilung der zur Zeit ein so grosses Interesse besitzenden „Kriegsnephritiden" zulassen. Soweit die Frage der Behandlungsdauer dieser Erkrankung in Betracht kommt, darf nach dem Vorstehenden der Befund vereinzelter Erythrozyten und Erythrozytenschatten im Urin m. E. nicht überwertet werden. Wenn nicht gleichzeitig auch andere Momente dazu auffordern, zwingt er jedenfalls nicht unbe-

dingt zu einer monatelangen Fortsetzung maximaler Schonungsprinzipien, so sehr auch gerade bei abheilenden Nephritiden jeder Fall für sich zu betrachten ist. Ferner wird die Bedeutung des „Stehversuchs“ als „Belastungsprobe“ für die Beurteilung abklingender Nephritiden durch die hier erörterten Befunde und die aus ihnen hergeleiteten Schlussfolgerungen erheblich eingeschränkt. Dürfen wir doch — die Richtigkeit unserer Deduktionen vorausgesetzt — annehmen, dass der bis zur Ermüdung ausgedehnte „Stehversuch“ mit solchen Veränderungen der Nierenzirkulation einhergeht, dass durch ihn schon so minimale Läsionen in den Nieren aufgedeckt werden, wie sie sich häufig recht gut mit einer leichten Arbeit im geschlossenen Raume vertragen. Allerdings mahnen die vorstehenden Erfahrungen und Betrachtungen dazu, Leuten, welche an Blutungsbereitschaft infolge einer vorausgegangenen akuten Nephritis leiden, nicht ohne weiteres langdauernde Lordosenstellung (Wachtdienst!) und ermüdende Marschleistungen zuzumuten. In diesem Sinne hatte ich mich seiner Zeit auch in einem dem Wissenschaftlichen Senate bei der Kaiser Wilhelms-Akademie erstatteten Referate[1]) über „Richtlinien für die militärärztliche Beurteilung Nierenkranker“ hinsichtlich der Bewertung von „minimalen postnephritischen Resthämaturien“ geäussert.

Von der Tatsache, dass der Garnisondienst, insbesondere der Garnison-Innendienst, keine besondere Schädlichkeit für frisch abgeheilte Nephritiker darstellt, konnte ich mich auch bei der Untersuchung von 15 im Garnisondienst befindlichen Soldaten überzeugen, die ich im Zusammenhang mit den Arbeiten einer der hiesigen Generalmusterungskommissionen zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Die betreffenden 15 im Garnisondienst befindlichen Mannschaften gehörten verschiedenen Truppengattungen an und befanden sich fast durchweg seit mehr als 1 Jahr ausserhalb des Lazarettes. Nur 2 Fälle waren erst seit einem $^1/_2$ bzw. seit $^3/_4$ Jahren aus dem Lazarett entlassen und 3 Fälle standen 2 bzw. $2^3/_4$ Jahre nach der Lazarettentlassung. Von diesen Patienten enthielt trotz vielmonatlichen Garnisondienstes kein einziger Eiweiss und nur 3 zeigten vereinzelte Erythrozyten im Urin. Die letzteren Fälle befanden sich $^3/_4$ bzw. $1^1/_4$ und $1^1/_2$ Jahre nach der Lazarettentlassung. Der Blutdruck überschritt nur in 2 Fällen den Wert von 130 mm Hg, indem er in 1 Falle 145 und in einem anderen 150 mm Hg betrug. Eine Reihe von Patienten klagte über erregte Herzaktion und Kopfschmerzen, Neigung zu Atemnot bei stärkeren Anstrengungen, sowie über Mattigkeit. In 5 Fällen bestand die Hauptklage über häufig auftretende Rückenschmerzen (Kongestivschmerzen?).

Auf Grund der vorstehenden Erörterungen darf man ferner auch mit der Möglichkeit rechnen, dass Albuminurie und Hämaturie unter Umständen absichtlich zu Simulationszwecken durch forcierte länger dauernde Lordosenstellung erzeugt werden können. Weiterhin werden durch die Anerkennung des Faktors „Ermüdung“ für das Zustande-

1) Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens. H. 67. A. Hirschwald, Berlin 1918.

kommen bezw. Bestehenbleiben von Albuminurie und Hämaturie für die Bedeutung einer allgemeinen tonisierenden Behandlung von Rekonvaleszenten von akuten Nephritiden besondere neue Stützen geliefert.

Aber auch abgesehen von den Fällen von „Kriegsnephritis“ verdienen die vorstehenden Betrachtungen ein praktisches Interesse. Gestaltet sich doch nach den vorstehenden Ausführungen ganz allgemein die Bewertung des Befundes einer minimalen Hämaturie als differential-diagnostisches und prognostisches Kriterium noch schwieriger, als sie zurzeit ohnehin schon ist. Dieser vom praktischen Standpunkt sehr bedauerliche Satz wird leider nur wenig Veränderung finden, auch wenn sich bei späteren Untersuchungen herausstellen sollte, dass die Eigenart der Bedingungen, unter welchen meine Erhebungen ausgeführt sind, eine zu hohe Ziffer von positiven Befunden ergeben haben, weil auch schon erheblich geringere Zahlen genügen würden, um unsere Beurteilung der Erythrozytenbefunde im Urin in der hier erörterten Weise zu beeinflussen. Wenn der Befund einer minimalen Hämaturie ohne Vorhandensein eines offenkundigen Nierenleidens auch von anderen Seiten in grösserer Häufigkeit festgestellt wird, als zurzeit angenommen wird, so müssen wir weiterhin auch unsere Auffassungen über die Zahl und die Bedeutung der Faktoren, welche die Nieren zu schädigen vermögen, nicht unbeträchtlich erweitern. Denn wenn wir auch bei der Betrachtung von Minimal-Blutungen nur Minimal-Läsionen ins Auge gefasst haben, so darf man doch annehmen, dass die Ursachen der letzteren bei stärkerer Ausprägung oder beim Hinzutritt anderer in gleicher Richtung wirkender Faktoren auch gröbere, zur direkten klinischen Aeusserung gelangende, Nierenveränderungen zu erzeugen imstande sind. Es dürfte sich deshalb lohnen, die vorstehend erörterten Fragen in ruhigerer Zeit mit detaillierterer Fragestellung fortzusetzen, da von dem Ergebnis der betreffenden Untersuchungen auch die Beurteilung von noch manchen anderen Fragen der Nierenpathologie beeinflusst werden dürfte.

II.

Ueber seltene Formen der pluriglandulären endokrinen Insuffizienz (mit Xanthosis, familiärem Ikterus, hypothyreogenem Oedem).

Von

Prof. **Hans Curschmann** (Rostock).

Die Kasuistik der pluriglandulären Insuffizienz ist bisher — in der deutschen Literatur wenigstens — ein recht ärmliches Kapitel gewesen; ihre nosologische Stellung ist noch bestritten und nicht leicht abgrenzbar. Darum bedarf jede Beobachtung, zumeist wenn sie neue Syndrome dieses interessanten Symptomkomplexes bringt, wie die folgende, der Veröffentlichung.

Umber[1]) hat kürzlich aufs neue die Aufmerksamkeit auf die eigentümliche gelbe Hautverfärbung, die Xanthosis, gelenkt, die zuerst von C. v. Noorden[2]) bei Diabetes mellitus beschrieben wurde, und die auch er ausschliesslich bei schwerem Diabetes beobachtet hat.

Es handelt sich um eine kanarienvogel- bis ockergelbe Verfärbung, besonders an den Nasolabialfalten, der Stirn, den Händen und Füssen, in geringerem Masse auch des Rumpfs. Die Schleimhäute, insbesondere die Skleren sollen nicht verfärbt, die Stühle nicht acholisch oder hypocholisch und der Urin frei von Gallenfarbstoffen sein.

Unter 41 Fällen von schwerem Diabetes mit Lipämie fand Umber 15 mal Xanthose der Haut, deren Intensität je nach Besserung oder Verschlechterung des Zustands ab- oder zunahm. Der gelbe Farbstoff des Blutserums der Xanthosisfälle geht beim Ausschütteln in den Aether über und steht augenscheinlich zu den Lipoiden in naher Beziehung.

Umber schliesst dahin, dass die degenerativen Vorgänge im intermediären Stoffwechsel des Diabetes gravis, die zur Lipämie führen, auch die Ursache der Xanthosis seien.

Bei anderen Krankheiten scheint die Xanthosis nach Umber nicht vorzukommen; die beiden einzigen Fälle, bei denen Umber Andeutungen von Xanthose sah, waren atrophische Säuglinge.

Umber's Arbeit veranlasst mich nun, zuerst eine Beobachtung über das Vorkommen der Xanthosis bei einer nicht diabetischen schweren Stoffwechselstörung, die in das Gebiet der „multiplen Blutdrüsensklerose“ (Falta) oder „Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne“ (Claude und Gougerot) fällt, mitzuteilen. Bei dieser Krank-

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 30. S. 829.

2) Internat. Dermatolog.-Kongr. Berlin 1904.

heitsgruppe ist Xanthosis bisher noch nicht beschrieben worden, soviel ich sehe.

Frau X., 25 Jahr alt, Klinische Beobachtung 1916. Heredität ohne Belang, in der Familie keine ähnlichen Krankheiten. Pat. war als Kind sehr zart, aber gesund und blieb es bis zur Pubertät. Seitdem kränkelt sie eigentlich immer mit kurzen Unterbrechungen. 1910/1911 wurden die Beschwerden ausgesprochener. Sie war müde, matt, litt an Dysmenorrhoe und meist zeitweise an Amenorrhoe, wurde als „Bleichsucht" behandelt. Die Symptome wurden auf „den Unterleib" zurückgeführt. 1912 Magen- und Darmsymptome: Appetitlosigkeit, Aufstossen, hartnäckige Verstopfung, bisweilen Durchfälle. Es wurde dann ein völliger Säuremangel des Magensaftes festgestellt. Lange erfolglose Sanatoriumskuren. Heirat 1913. Während der Gravidität Verschlechterung aller Beschwerden; ständige Gewichtsabnahme trotz fortschreitender Gravidität; viel Erbrechen. Weitere Abmagerung nach der Geburt eines 7 Monatkindes, das aber gesund blieb (August 1914). Abmagerung, allgemeine und -Muskelschwäche wurden nun erschreckend. Zugleich fiel eine Vergrösserung der Hände und Füsse auf, die früher klein und zierlich waren: sie wuchsen besonders an Länge, weniger an Breite. Dabei keine Verdickung, kein Oedem der Haut. Pat. musste $1^1/_2$ bis 2 Nummern grössere Handschuh- und Stiefelnummern wählen. August 1915 hartnäckige Eiterungen an den Augenlidern, Zehen- und Fingerspitzen, die lange dauerten.

Langwierige Sanatoriumsbehandlung, Diät, Magenspülungen, mannigfaltige Organpräparate ohne Erfolg.

Die gelbe Hautverfärbung geht bereits auf den Sommer 1911 zurück, auf eine Zeit, wo Pat. anfing, sich besonders schlecht zu fühlen. Die Gelbfärbung betraf besonders das Gesicht, Stirn, Wangen, Hals, Kinn, Hände und Füsse und war äusserst stark „richtig zitronengelb". Die Augen sollen nie gelb gewesen sein, der Urin niemals besonders dunkel, der Stuhl normal gefärbt, nicht hell, eher recht dunkelbraun. Im (häufig untersuchten) Urin wurde nie Zucker gefunden. Die Gelbfärbung wechselte stark, wurde in guten Zeiten schwächer, um zu Zeiten schlechten Befindens ganz rasch „über Nacht" zuzunehmen und wochenlang anzuhalten.

In der letzten Zeit wieder starke Zunahme der Gelbfärbung. In den letzten Jahren sind der Pat. die Kopf- und Körperhaare stark ausgegangen.

Seit der Geburt des Kindes völlige Amenorrhoe und völliges Verschwinden der Libido sexualis. Pat. war übrigens nach Aussage des Gatten von jeher auffallend frigide gewesen, sowohl als junges Mädchen wie als Frau. Psychisch sehr erregbar, leicht weinend. Subjektive Gedächtnisschwäche, Nachlassen der geistigen Aufnahmefähigkeit, der Interessen, Hang zu leichtester geistiger Beschäftigung (früher intelektuell anspruchsvoll). Schlaf nachts gestört, am Tage öfters schlafsüchtig.

Befund: Extreme Abmagerung, besonders des Rumpfs und der Extremitäten und Muskelschwäche. Gesicht und Bauch noch relativ rundlich, wenn auch fettarm. Im Gesicht und dem übrigen Körper Haut von normaler Dicke und Abhebbarkeit, nicht atrophisch.

Im Gesicht, besonders an Stirn, Nasolabialpartie und Kinn, sowie am Hals intensive ocker- und zitronengelbe Hautfarbe. Skleren, Lippen und Schleimhäute völlig frei davon. An den Händen und Unterarmen, sowie den Füssen dieselbe Hautverfärbung, Hand- und Fussrücken gelber als Hohlhand und Sohle. Am Körper weniger gelb. Die Gelbfärbung schwankt ganz auffallend, je nach Tageszeit und Befinden: sie ist morgens nach dem meist schlechten Schlaf am stärksten. Zu Zeiten guten Befindens verschwindet sie fast. Der Urin ist von hellgelber, strohfarbener bis Hellmahagonifarbe, niemals bierbrauner, der Schaum stets weiss, nie gelb. Spez. Gewicht 1015—1020. Die Menge

ist nicht vermehrt, ca. 1800—2000; auch keine Pollakisurie. Bei wiederholter Untersuchung (auch nach dem pfundweisen Genuss von Obst, Brot, viel Mehlspeisen usw.) niemals Zucker, kein Azeton, keine Azetessigsäure, kein Eiweiss.

Niemals Bilirubin, Urobilin oder Urobilinogen bei wiederholter Untersuchung hellerer und dunklerer Urine.

Kopfhaar schwarz, ziemlich dicht (nach Anamnese aber stark ausgefallen). Sehr spärliche Behaarung der Axillen und des Mons veneris. Zähne gut, Zunge ohne Veränderung.

Mammae ganz fettarm, Drüsenkörper klein, weich. Lungen und Herz ohne besondere Veränderung. Meist Bradykardie 60 bis 70 in der Minute, respiratorische Arhythmie betont. Schilddrüse nicht deutlich fühlbar. Keine Drüsenschwellungen.

Bauch im ganzen ziemlich rund und gewölbt. Leber normal gross, nicht hart, schwach fühlbar, keine Milzvergrösserung.

Magen (nach Röntgenbildern eines auswärtigen Kollegen): Ptose und Ektasie. Nach Kontrastkost ganz auffallende Hypertonie, starke, langdauernde spastische Einschnürungen, Motilität sehr verlangsamt, erheblicher 6 Stundenrest (dabei niemals Erbrechen). Auch der Darm zeigt hypertonische und verlangsamte Motilität. Magensekretion: stets Fehlen der freien HCl Ges.-Azidität 5—10, keine Milchsäure.

Stuhl dunkelbraun, trocken, z. T. schafkotähnlich, z. T. normal geformt; mikroskopisch und makroskopisch keine Vermehrung des Fetts.

Blut: Hämoglobin 100 pM. (eher mehr). Erythrozyten 5 800 000, Leukozyten 30 pCt. Polymorphkernige L. 65 pCt.

Mikroskopisch: rote Blutkörper ohne alle Veränderungen der Form und Färbung, keine Erythroblasten.

Das Blutserum fiel durch tiefgelbe Farbe auf. Die äusseren Genitalien normal. Die innere spezialistische gynäkologische Untersuchung ergab hochgradige Atrophie des Uterus, der Eileiter und Eierstöcke.

Die Hände sind — im Vergleich zum zarten Gesicht, Kopf, Hals und Rumpf-auffallend lang und grobknochig, an den Enden nicht verdickt. Haut von gelber Grundfarbe, fleckweise rot und livide, kalt, nicht feucht, typische „Frosthände". Auch die Füsse auffällig lang und grob geformt, trocken. Zurzeit keine trophischen Veränderungen an den Nägeln. Dieselben sind schlecht und unregelmässig geformt, verraten vorausgegangene Onychien (früher gut gepflegte Hände und Nägel).

Nervensystem: Augen äusserlich o. B., kein Exophthalmus, eher tiefliegende, „halonierte" Augen. Pupillen gleich, mittelweit, normal reagierend. Visus normal, desgl. kein Ausfall des Perimetriums. Auf Adrenalin keine Mydriasis.

Keine sonstigen Basedowsymptome (Tremor, Tachykardie, Graefe, Stellwag usw.) Alle Hirnnerven intakt.

Motilität: Allgemeine Muskelschwäche, aber keine Paresen. Auffallende Dysbasie, geht unsicher, nicht typisch pathologisch, angeblich nur mit Stock oder Begleitperson. (Eindruck der funktionellen Dysbasie). Subjektiv häufig das Gefühl des Zusammenbrechens. Muskulatur elektrisch normal erregbar, keine besondere Herabsetzung des elektrokutanen Widerstandes. Keine Gefühlsstörungen. Sehnen- und Hautreflexe ohne besondere Störung, etwas schwach.

Blase und Mastdarm intakt.

Das Röntgenbild des Schädels ergibt keine besondere Veränderung, besonders der Basis und der Sella turcica.

Psychisch: Oft müde, deprimiert, aber doch leicht zu fixieren; dann sehr intelligent, gebildet, anmutig, gewählt im Ausdruck. Schöngeistige Interessen allmählich zunehmend. Leicht zu Tränen geneigt, sehr impressionabel. Keinerlei grobe hysterische Züge.

Aus dem Behandlungsverlauf sei nur erwähnt, da die in früherer Behandlung geübte Organtherapie (Hypophysin, Ovariin usw.), die blande Diät und Magenspülungen ohne Erfolg geblieben waren, bekam Pat. bei uns Salzsäure-Pepsin und Pancreon, freie dem Geschmack (sauer, Fleisch, pikante Saucen usw.) allein angepasste Diät, viel Ruhe, Freiübungen nach Zander. Wegen der sicher psychogen überlagerten Dysbasie und Schlaflosigkeit Hypnosen, die den prompten Erfolg hatten, die Dysbasie rasch zu heilen. Es trat geringe Gewichtszunahme, dann Stillstand ein. Viel Kopfweh, Neuralgine.

Die Xanthosis wechselte, wie bemerkt, sehr auffallend, nahm aber im ganzen während der Behandlung stetig ab, war schliesslich tagelang, ja wochenlang nicht mehr bemerkbar; sie ist jetzt (laut brieflicher Mitteilung von Anfang Dezember) seit vielen Wochen ganz verschwunden. Auch die Abasie ist geheilt geblieben, Pat. konnte zweistündige Spaziergänge machen.

Epikrise: Eine erblich nicht belastete, stets schwächliche Frau beginnt nach normaler Jugendentwicklung mit der Pubertät an Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, Magen- oder Darmstörungen und allgemeiner Schwäche zu leiden. Dabei zunehmende Abmagerung. Bereits seit 1911 zitronen- bis ockerfarbene Hautverfärbung an Gesicht, Händen und Füssen, sehr wechselnd, je nach objektivem und subjektivem Zustand. Mit der ersten und einzigen Gravidität rapide Verschlechterung, hochgradige Abmagerung, Zunahme der Gelbfärbung. Seit dem Partus Amenorrhoe und sexuelle Frigidität, auffallende Vergrösserung der Hände und Füsse, Haarausfall, Paronychien, Blepharitis.

Objektiv finden sich:

1. Eine ganz mit der von Umber beschriebenen übereinstimmende ockergelbe Hautverfärbung der genannten Teile, die sich vom Ikterus deutlich unterscheidet einerseits durch den Farbenton, andererseits durch den Umstand, dass Skleren und Schleimhäute völlig frei sind; im Urin niemals Gallenfarbstoffe, nie Zucker.

2. Hochgradigste Abmagerung (40 kg, bei Grösse von etwa 1,62 m), Muskelschwäche, Haarverlust. Verlängerung und Formvergröberung von Händen und Füssen mit Nagelveränderungen.

3. Magenachylie. Ektasie und hypertonische Motilität, dabei verlangsamte Austreibungszeit des Magens. Hochgradige spastische Obstipation. Ungewöhnlicher Säurehunger.

4. Hochgradige Atrophie der Genitalien, Amenorrhoe.

5. Mässige Zunahme der Erythrozyten und des Färbeindex, Lymphozytose.

6. Am Nervensystem keine groben organischen Veränderungen; keine Zeichen des Hyperthyeroidismus, der Tetanie usw. Sella turcica normal Keine intrakraniellen Tumorsymptome.

Wenn wir die Deutung und nosologische Einordnung des Falles vornehmen wollen, stossen wir bei Durchsicht der Literatur auf die Tatsache, dass die Fälle von organisch bedingter Insuffizienz der endo-

krinen Drüsen zu vielgestaltig sind, um zur Zeit schon eine genaue nosologische Klassifizierung zu ermöglichen.

Es bestehen in unserem Fall, was die Beteiligung der Blutdrüsen anbelangt, ohne Zweifel organische Veränderungen an den Genitalien und der Hypophysis. An den Genitalien sind sie nicht nur durch die Cessatio mensium und die Frigidität (die ja auch funktionell und reflektorisch sein könnten), sondern vor allem durch die objektiv nachgewiesene Atrophie im Bereich des gesamten Genitalapparates feststellbar. Hypophysäre Symptome sind zweifellos in der Vergrösserung von Händen und Füssen zu erblicken; da wir rein „funktionelle" Störungen von Seiten der Hypophyse nicht einwandfrei kennen und Wachstumszunahme distaler Körperteile erfahrungsgemäss vor allem bei organischen Veränderungen des Vorderlappens derselben getroffen werden, müssen wir auch hier organische Veränderungen (degenerativer oder sklerosierender) Art annehmen.

Die Feststellung organischer Veränderungen an mehreren Blutdrüsen ist aber deshalb für die diagnostische Auffassung des Falles wichtig, weil Falta darauf aufmerksam gemacht hat, dass blosse funktionelle Störungen mehrerer endokriner Drüsen bei organischer Erkrankung einer einzigen von ihnen ungemein häufig ist; dass aber die nur funktionelle Störung mehrerer Drüsen nicht zur Annahme der uns hier beschäftigenden Krankheitsform, der multiplen Blutdrüsensklerose, berechtigt.

Welchem Typus der polyglandulären Insuffizienz gehört nun unser Fall an? Sicher nicht der von Claude und Gougerot[1]) und auch Falta[2]) in erster Linie herausgehobenen Gruppe mit Vorwiegen der Hypothyreose und des Späteunuchoidismus (bei Männern) mit einem Addisonsyndrom und einer relativ geringen hypophysären Beteiligung. Denn die hochgradige Kachexie und namentlich Anämie, die Addisonsymptome, die gleichzeitige myxödematöse Gedunsenheit, der hochgradige Haarverlust und die schweren Zahnveränderungen der Hypothyreose und der relativ rasche, unaufhaltsame Verlauf der Erkrankung, alles, das fehlt unserm Fall. Auch der von Claude, Gougerot, Falta und Redlich beschriebene Typus von konstitutionell angelegter, mit der Pubertät ausbrechender Minderfunktion — Störungen von Seiten der Schilddrüse, der Epithelkörper und der Keimdrüsen — ähnelt dem unsrigen nicht. Es fehlten unserm Fall (trotz seiner in der ganzen Entwicklung wurzelnden Entstehung) grade die Zeichen des groben Ausfalls der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktion, die die eben genannte Gruppe kennzeichnet.

Auch von einem thyreo-suprarenalen, thyreo-hypophysären oder auch hypophyseo-suprarenalen Typus (vgl. Biedl) kann man nicht eigentlich sprechen eben wegen des Zurücktretens der Hypothyreose und Hypadrenalismus im Bilde unseres Falles.

C. v. Noorden, der die Patientin vor mir sah, wollte sie dem von ihm aufgestellten Krankheitsbild der Degeneratio genito-sclerodermatica[3]) einordnen, die ja, auch

1) Zit. nach Falta.

2) Mohr-Staehelin's Handbuch. Bd. 4. S. 518 u. f. (vgl. hier die übrige Literatur).

3) Med. Klinik. 1910. Nr. 1 über Chlorose.

wenn der Autor dies selbst noch nicht ausgesprochen hat, ohne Zweifel zur polyglandulären Insuffizienz gehört, ohne dass allerdings der groborganische Sklerosecharakter dieser Form durch Obduktionen bereits bewiesen worden ist. Wenn nun auch das Auftreten des Leidens im Chlorosealter junger Mädchen, die hochgradige Abmagerung, die Appetitsstörung, die genitale Atrophie und auch die leichte Hyperglobulie recht gut zu diesem Noorden'schen Krankheitsbild passen würden, so stimmen wieder andere Symptome nicht ganz zu ihm: vor allem das Auftreten ausgesprochen hypophysärer Symptome, das Fehlen aller sklerodermischer oder anderer atrophischer Hautveränderungen, das Fehlen der Pankreasinsuffizienz in Gestalt von gehäuften Diarrhoen und Steatorrhoe. Auch das in der Regel akute Einsetzen der Erkrankung (meist nach einem Infekt), das die bis dahin „blühend gesunden" jungen Mädchen v. Noorden's zeigten, vermissen wir bei unserer Patientin. Hier war, wie bereits betont, der Beginn ungemein schleichend, ihr Gatte, der sie seit ihren frühen Mädchenjahren kannte, meinte, „sie sei wohl nie ganz gesund gewesen"; kurz, das Bild einer geborenen Hypoplastika mit Einsetzen der Krankheitsprogression in oder nach der Pubertät.

Trotzdem möchte ich meinen Fall noch am ehesten dem Noorden'schen Typus, der ja nach der ganzen Form seiner kursorischen Mitteilung sicher auch seinem Autor der Erweiterung und des Ausbaus bedürftig erschienen ist, zuweisen. Denn er ist im Gegensatz zu allen andern bereits erwähnten von Claude, Gougerot, Gy, Falta, Sourdel u. a. beschriebenen der „Jungmädchentypus" der polyglandulären Insuffizienz; v. Noorden hat ihn ja auch sehr fein als Aequivalent der Chlorose im Rahmen dieser Erkrankung abgehandelt.

Es wird sich aber, da, wie wir auch in unserm Fall sehen, das Symptom der Sklerodermie fehlen, dafür andere, vor allem hypophysäre Zeichen und auch das neue Symptom der Xerosis auftreten können, aus dem Namen den Begriff der Sklerodermie wegzulassen, empfehlen. Es wird besser sein, um den Begriff nicht durch eine wichtige Symptome vernachlässigende Bezeichnung ungenügend zu deklarieren, einfach von einem „Noorden'schen Typus der pluriglandulären Insuffizienz" zu sprechen.

Wie passt nun die Xanthose in den Rahmen dieses Krankheitsbildes? Noorden und Umber hatten sie, wie erwähnt, nur bei Diabetes gravis mit gleichzeitiger Lipämie gesehen und hielten sie pathogenetisch mit der letzteren für zusammengehörig.

Auf eine Lipämie habe ich, da dieser Zusammenhang bei Beobachtung der Patientin noch nicht bekannt war, nicht gefahndet. Dass eine eine solche vorlag, ist aber wenig wahrscheinlich, da wir alle bisher bekannten Ursachen krankhafter Fettvermehrung im Blut (Diabetes gravis, Fettsucht, Intoxikationen mit Alkohol, Phosphor, Kohlenoxyd, Chloroform u. a. m. und eine primäre oder sekundäre Anämie) ausschliessen konnten. Es ist aber die Möglichkeit zuzugeben, dass auch die perniziöse hypophysäre Kachexie, die bisher ja in nur wenigen Fällen (Simmonds) bekannt und deren Stoffwechsel meines Wissens noch nicht untersucht worden ist, ebenfalls zu einer Störung im intermediären Stoffwechsel führen kann, die Lipämie und mit dieser Xanthose zur Folge hat.

Die Xanthose auch unseres Falles als etwa pankreatogen aufzufassen — von dem Zusammenhang zwischen Pankreasfunktion und Diabetes ausgehend — erscheint mir nicht erlaubt. Wenn auch v. Noorden in seinen anologen Fällen von Degeneratio genito-sclerodermatica, bis-

weilen Pankreasinsuffizienz (aber ohne Xanthose) beobachtete und deshalb an einer (wohl mehr reflektorischen und funktionellen) Mitbeteiligung des Pankreas bei der Noorden'schen Krankheit nicht zu zweifeln ist, so fehlten grade in unserm Fall alle Zeichen der inneren und äusseren Sekretionsstörung des Pankreas, die Diarrhoen, die Fettstühle, die Adrenalinmydriasis durchaus.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen ist also das Auftreten der Xanthose in unserm Falle nicht zu erklären. Weitere genaue Untersuchungen, die dann hoffentlich durch den Zeit- und Hilfemangel des Krieges nicht derartig gelähmt sein werden, wie meine Beobachtungen, werden das aufzuklären haben.

Einen weiteren Fall, der ebenfalls in das Gebiet der puriglandulären endokrinen Insuffizienz gehört und auch mit einer bemerkenswerten und anfangs unklaren Hautverfärbung einherging, die allerdings nicht dem Bilde der Xanthose entsprach, sondern als Ikterus aufzufassen ist, habe ich Gelegenheit gehabt, zu untersuchen und möchte ihn hier mitteilen.

Fall 2. A. P., 27. J., stud. pharm.

Vater mit 64 Jahren an Herzschlag †, war stets „leberleidend", d. i. gelbsüchtig, genau wie Pat. selbst, und zwar so lange Pat. ihn gekannt hat, also sicher 15 bis 20 Jahre lang; sonst sei er sehr kräftig und normal gebaut gewesen, habe keine frühzeitige Glatze gehabt. Die Mutter sei zu Kriegsbeginn in französischer Gefangenschaft plötzlich verstorben, Ursache unbekannt. 2 Schwestern ganz gesund, sehr kräftig, korpulent. Ueber sonstige Verwandte des Vaters kann Pat. keine Angaben machen.

Pat. soll rechtzeitig, aber sehr schwächlich geboren sein; Geburtsgewicht ca. $4^1/_2$ Pfund. Ob er gestillt wurde, weiss er nicht, desgl. nichts über Zahnung, Krämpfe usw. Als kleines Kind stets schwächlich, wegen Hernie habe er spät laufen gelernt. Rachitis habe er nicht gehabt. Er habe als Knabe und Jüngling schönes, volles, blondes Haar gehabt. Bartentwicklung dagegen äusserst spärlich und spät. Die Zähne und der Zahnwechsel seien normal gewesen.

Mit 12 Jahren sei er krank geworden, habe viel an Durst und Schwäche gelitten. Es wurde damals 0,3 pCt. Zucker im Urin konstatiert. Er habe dann einige Monate Diät gehalten, dann sei der Zucker, der nie über 0,5 pCt. gestiegen war, verschwunden. Er sei dann bis zum 19. Jahr ziemlich gesund gewesen, aber mager und etwas schwächlich; er habe nie mehr als 50 kg gewogen. Der Stimmwechsel sei nie richtig eingetreten. Seine Stimme sei noch fast so hoch, wie vor den Reifejahren.

Mit 19 Jahren begann das jetzige Leiden mit Zunahme der allgemeinen Schwäche und der Abmagerung mit Magendarmsymptomen, Gelbsucht und Haarausfall.

Der Haarausfall betraf den Scheitel und die Schläfen, war nie fleckförmig und endete bereits mit 21 Jahren mit einer enormen Glatze, die nur weniges, dünnes Haar am Hinterkopf und über den Ohren verschonte. Dabei kein Jucken, keine Seborrhoe, Dermatitis usw. Der Bartwuchs und die Entwicklung der Körperhaare machte nun auch keine Fortschritte mehr, blieb äusserst spärlich.

Zugleich mit dem Haarausfall — also vor ca. 8 Jahren — trat ohne besondere Schmerzen allmählich gelbliche Verfärbung des Gesichts, der Augen und der gesamten Körperhaut auf, dabei kein Juckreiz, keine Ekzeme. Ausserdem

bestanden Magenbeschwerden, Druck und Schmerzen nach dem Essen, Appetitmangel, bisweilen Erbrechen und hochgradige Verstopfung. Er wurde spezialistisch behandelt und damals bereits „fehlende Säure" im Magensaft und Probefrühstück festgestellt. Diese Beschwerden wechselten nun an Intensität je nach Diätfehlern und Anstrengungen, die Gelbsucht ebenfalls, ohne je ganz während dieser 8 Jahre zu verschwinden.

Die Potenz war früher normal, war auch nie hervorragend; seit 3—4 Jahren ist aber die Libido völlig erloschen, die Potenz stark vermindert, die Ejakulation sehr verlangsamt, der Orgasmus erheblich herabgesetzt. Seit dieser Zeit keine Pollution mehr, sehr selten Erektionen.

Seit Februar 1916 häufiger Erbrechen und Magenschmerzen direkt nach dem Essen, seltener Aufstossen. Die Magenschmerzen werden nach dem Erbrechen nur wenig besser, sie bleiben im Oberbauch, ziehen nie in die rechte Schulter. Auch nachts viel Magenschmerzen, niemals Blutbrechen oder Blutstuhl.

Stuhl stets sehr angehalten; ohne Abführmittel nur alle 4—8 Tage Stuhl, der immer trocken, sehr dunkel und hart ist. Niemals Acholie der Stühle, auch früher bei höheren Graden der Gelbsucht. Dabei Urin oft dunkel, bisweilen auch hell, klar, jedenfalls „niemals dunkelbraun, wie Kulmbacher Bier", Schaum weiss, nie gelb.

Eie Gelbsucht hat in den letzten Monaten bisweilen sehr zugenommen, besonders nach Diätfehlern und Alkoholgenuss (Pat. ist Student, trinkt aber wenig Bier, keine konzentrierte Alkoholika). Alkoholtoleranz sehr gering, sofort Schwindel, Uebelkeit, Kopfweh.

Venerische Infektion glaubwürdig negiert.

Befund: Sehr graziler, äusserst magerer und muskelschwacher Mann, ca. 1,67 m gross, in Kleidern nur 98 Pfund Gewicht. Haut trocken, von normaler Oberfläche und Konsistenz. Gleichmässige, gelbliche Verfärbung der Haut des Gesichts, des behaarten Kopfs, weniger des Rumpfs, etwas mehr der Extremitäten, besonders der Hände und Füsse; der Farbenton entspricht ungefähr dem eines leichten Icterus catarrhalis bei einer etwas sonnverbrannten Haut, hat also zugleich mit dem gelben, einen leicht mahagonibraunen Ton. Den gleichen Farbenton zeigen — in geringem Masse — auch die Skleren und Schleimhäute des Mundes, ebenso das Nagelbett. Alles in allem das Bild eines anscheidenden Icterus levis.

Nirgends abnorme Pigmentation (an den Achseln Genitalien, Mamillen usw.).

Hochgradige Glatze, nur über den Ohren und am Hinterkopf schmaler Streifen dünnen, blonden Haars. Bartwuchs minimal (glatt rasiert). Augenbrauen und Wimpern dünn.

Körperbehaarung an Brust, Bauch, Rücken fehlt fast ganz; Achselhaare sehr spärlich, Schamhaare gering, aber noch normal entwickelt. Behaarung der Extremitäten minimal.

Zähne gut entwickelt, normal stehend, nur geringe Karies, Schilddrüse normal palpabel, hart. Brustkorb äusserst schmal und flach.

Auf den Lungen keine Veränderungen, insbesondere keine Tbc. Herzgrenzen schmal, typisches Tropfenherz; Töne etwas leise, an der Pulmonalis systol. Geräusch, sonst rein. Puls 64—70, regulär. Blutdruck 100/70 Riva-Rocci, Bauch flach, weich. Leberdämpfung schneidet in der Mammillarlinie fingerbreit unter dem Rippenbogen ab. Leberrand weich, schwer palpabel, sicher nicht besonders verändert, insbesondere nicht höckrig. Gallenblase nicht palpabel.

Milz nicht fühlbar, nicht vergrössert.

Magen nicht deutlich erweitert, diffus auf Druck etwas empfindlich. Kein Tumor, keine Drüsenschwellungen.

Genitalien: Penis mittelgross, Testikel klein, von normaler Konsistenz.

Nervensystem: Hirnnerven sämtlich intakt.

Pupillenreaktion normal, kein Nystagmus, Adrenalinmydriasis fehlt.

Chvostek'sches Phänomen negativ, Trousseau desgl. Keine myotonische Dellenbildung an der Zunge und den übrigen Muskeln beim Beklopfen. Motilität im ganzen normal; keine Myotonie bei kräftigem Faustschluss.

Kein Tremor. Keine fibrillären oder myoklonischen Zuckungen, kein Romberg.

Alle Sehnen- und Periostreflexe sämtlich erhalten, etwas schwach, gleich. Ebenso die Hautreflexe, keine pathologischen Reflexe (Babinski u. dergl.), Muskeltonus etwas schlaff; Sensibilität und Sphinkteren: o. B.

Blutbefund: Hämoglobin 75 pCt., Erythrozyten 3 100 000, Leukozyten 3200, Polymorphkernige L. 64 pCt., Lymphozyten 28 pCt., Mononukl. L. 2 pCt., Mastzellen 2 pCt., Uebergangszellen 4 pCt.; eosinophile Zellen in keinem von 4 Präparaten gefunden. Erythrozyten völlig normal geformt, keine Anisozytose, keine Polychromasie, keine basophile Körnelung; keine Erythroblasten. Blutplättchen in normaler Menge.

Urin: von mittlerer Menge (nach Angabe des Patienten 1500—2000), spez. Gewicht 1015—1018, hellmahagonibraun mit weissem, nie gelblichem Schaum, öfters auch heller und gelblich. Bei häufigen Untersuchungen (auch früher) niemals Zucker, kein Eiweiss.

Bei mehrfacher Untersuchung (im physiol. chem. Institut und der Med. Poliklinik) wurden sowohl im dunkleren, als helleren Urin niemals Urobilin, Urobilinogen oder Bilirubin gefunden.

Den Farbstoff des dunkleren, dem Urobilinharn ähnlichen Urins näher zu untersuchen, war leider nicht möglich, da Pat. nur zweimal untersucht werden konnte und sich jetzt — weiteren Untersuchungen rettungslos verloren — im neutralen Ausland aufhält. Aus demselben Grunde war es auch leider unmöglich, wie beabsichtigt, auf Gallenfarbstoffe im Blutserum, auf die Resistenz der Erythrozyten und auf Hämolysine zu untersuchen oder die Leberfunktion näher zu prüfen (etwa mittels der Strauss'schen Lävuloseprobe u. dergl.).

Epikrise: Bei einem geborenen Hypoplasten ($4^1/_2$ Pfund Geburtsgewicht), der stets schwächlich geblieben ist, dessen Vater an einem harmlosen, jahrzehntelang dauernden Ikterus ohne Schädigung des Allgemeinbefindens litt, kam es im 12. Lebensjahr zu einer Glykosurie von unbestimmter Dauer und mit 19 Jahren zu einer mit dyspeptischen Erscheinungen (Anazidität) langsam und schmerzlos eintretenden Gelbsucht ohne Acholie der Stühle, ohne auffallend dunklen Urin.

Zu gleicher Zeit hat hochgradiger Haarausfall des Kopfes (Glatze) ein unter völligem Sistieren des Bartwuchses und der Körperbehaarung. Einige Jahre später kam es zu Störungen der Libido und Potentia coeundi und zum Verschwinden der Pollutionen; die allgemeine Asthenie und Muskelschwäche nimmt im Laufe der Jahre zu.

Objektiv bestehen ungewöhnliche, allgemeine Hypoplasie und Grazilität bei normaler Körperlänge, Asthenie, Muskelschwäche und fast totale Kahlheit des Kopfes, fast völliger Bart- und Körperhaarmangel, eine einem mittelschweren Ikterus gleichende Verfärbung der Haut, Schleimhäute und Skleren ohne Acholie oder Hypocholie der Stühle und ohne Urobilin, Urobilinogen und Bilirubin in dem hellmahagonifarbenen Urin;

dabei keine Form- und Konsistenzveränderung der Leber, kein Milztumor, keine gröberen Blutveränderungen (bis auf das Fehlen der eosinophilen Zellen). Hypoplasie des Herzens und wahrscheinlich des Gefässsystems; Hypotension des Blutdrucks.

Keine organische Veränderung am Nervensystem, keine groben tyreotoxischen, keine Tetaniesymptome. Potenzverlust ohne objektive Veränderungen der Genitalien.

Auf den ersten Blick fallen in Krankheitsentstehung und Verlauf des vorliegenden Falles Analogien mit Fall 1 auf: bei beiden wurzelt das Leiden in einer angeborenen hochgradig konstitutionellen Schwäche und Minderwertigkeit, die ihnen geblieben ist, bei beiden wurde die Erkrankung aktiv nach der Pubertät, bei beiden finden sich gleichartige dyspeptische Symptome Anazidität und hochgradiger Obstipation, enorme allgemeine Asthenie, Verlust der Kopf- und Körperbehaarung und endlich bei beiden ausgeprägte Störungen der Sexualfunktion.

Die Fälle unterscheiden sich allerdings bei näherer Betrachtung erheblich dadurch, dass bei Fall 2 die Xanthosis, die echte Kachexie, die hypophysären und organischen atrophischen Zeichen am Genitale fehlen: dass vielmehr im Vordergrund des Symptomenbildes eine ikterische Hautverfärbung mit mannigfachen dyspeptischen Erscheinungen steht.

Dieser Ikterus ist mit einiger Sicherheit als familiärer Ikterus anzusprechen, da der Vater des Pat. ebenfalls an einem jahrzehntelang dauernden, im übrigen harmlosen Ikterus gelitten hat.

Zu diesem von Minkowski[1]) beschriebenen Krankheitsbild passen ausser dem familiären Charakter auch andere Symptome des Falles; so vor allem das Fehlen einer palpablen, gröberen Leberveränderung, das Ausbleiben der Acholie der Stühle, das Fehlen von Bilirubin im Harn und vor allem das jahrzehntelange Bestehen ohne erkennbare Ursache und ohne grobe objektive Einwirkung auf das Allgemeinbefinden, kurz die relative (in vielen Fällen sogar absolute) Gutartigkeit des Ikterus und das häufige Schwanken seiner Intensität. Manche andere Symptome, die Minkowski für konstante, das Leiden charakterisierende gehalten hat, fehlen aber unserm Fall: so vor allem der Milztumorfund und die Urobilinurie.

Dass beide nicht Conditiones sine qua non sind, erhellt aber aus Beobachtungen anderer Autoren: während Minkowski, Hayem-Lévy[2]), Bettmann[3]) v. Krannhals[4]) stets Milztumoren fanden, konstatierten Gilbert, Castaigne und Lereboullet in 2 Fällen keinen, in 2 weiteren nur leichten Milztumor und Widal in seinem Fall ebenfalls keine Milzschwellung. Bei Gilbert's Fällen ohne Milztumor

---

1) Verhandlungen d. D. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1900.

2) Die französische Literatur zitiert nach Umber, Mohr-Staehelin's Handbuch. Bd. 3. 1. Teil und v. Krannhals.

3) Münchener med. Wochenschr. 1900. Nr. 23.

4) Arch. f. klin. Med. Bd. 81. S. 596.

ist besonders bemerkenswert, dass andere Familienmitglieder dieser Fälle mehr oder weniger grosse Milztumoren aufwiesen.

Auch die Konstanz der Urobilinurie ist keine unbedingte beim familiären Ikterus: Minkowski, Hayem-Lévy, v. Krannhals und Widal fanden sie in allen ihren Fällen, während Gilbert sie in 5 seiner Fälle und Bettmann in seinem Fall vermissten.

Auch der Umstand, dass der Ikterus unseres Patienten nicht, wie in den meisten Fällen kongenital auftrat, sondern erst mit 19 Jahren (zusammen mit dem Kopfhaarausfall und anderen trophischen Symptomen), spricht nicht gegen die Annahme eines „familiären Ikterus". Denn auch bei den Ikterusfamilien von Gilbert und Hayem-Lévy erkrankten einzelne Mitglieder erst mit 10, 19, ja mit 40 Jahren. Es ist ja diese „postgenitale Latenz" ererbter Krankheitsformen im Sinne von Fr. Martius und Bartel eine durchaus bekannte Eigentümlichkeit mannigfacher Heredodegenerationen. Warum diese einmal bereits bei der Geburt oder in frühester Kindheit auftreten, ein andermal bei Mitgliedern der gleichen Familie sich zwischen Geburt und Progression des Leidens eine verschieden lange postgenitale Latenz einschiebt, wissen wir nicht. Wir können höchstens eine verschiedengradige Resistenz des Organismus gegen die Progression des familiären Leidens annehmen; eine Annahme, die von Heilbronner und mir für einige Heredodegenerationen des Nervensystems dadurch wahrscheinlich gemacht wurde, dass die betreffenden Nervenleiden von Generation zu Generation in früherem Lebensalter auftraten. Damit ist der Einfluss fortschreitender Degeneration auf die Resistenz gegenüber dem Ausbruch und Fortschreiten der Erkrankung recht deutlich veranschaulicht.

Die pathogenetische Deutung des familiären bezw. gutartigen kongenitalen Ikterus durch Minkowski geht dahin, dass eine spezifische Veränderung im Umsatz des Blutpigments — wahrscheinlich durch eine primäre Erkrankung oder Funktionsstörung der Milz — vorliege, ohne dass übrigens in dem einzigen Obduktionsfall grobe Veränderungen der Milz (ausser Hypoplasie und Hyperämie) gefunden wurden. Andere (Bettmann, Wagner, Widal) glauben eher an die Wirkung primärer hämolytischer Vorgänge und eines durch sie bewirkten Erythrozytenzerfalls.

In unserem Fall findet sich das Krankheitsbild des familiären Ikterus nun zum ersten Mal mit den Symptomen der Insuffizienz anderer endokriner Drüsen vergesellschaftet. Es kann diese Tatsache durchaus nicht Wunder nehmen, da wir wissen, wie gewöhnlich die Erkrankung oder Funktionstörung eines innersekretorischen Organs von Störungen (Hemmung oder Steigerung) anderer gefolgt ist. Es ist eher auffallend, dass derartige Syndrome nicht schon von andern Autoren beobachtet, bezw. beachtet worden sind.

Die „pluriglandulären" Symptome, die zu der vielleicht primären Störung der Milz auch in unserm Fall hinzukommen, sind folgende: Einerseits der rasche, nahezu totale Verlust des Kopfhaares mit 19 Jahren in engem Zusammenhang mit dem Beginn des Ikterus, der Dyspepsie und der allgemeinen Störungen. Es ist dies ein Symptom, das man gewöhnlich, bezw. am häufigsten bei Erkrankungen der Schilddrüse insbes. bei Minderfunktion oder Ausfall derselben, bisweilen auch bei Supersekretion findet. Auch Falta[1]) bezieht derartige Veränderungen des Kopfhaares bei pluriglandulärer Insuffizienz auf „Degeneration der

1) Falta, Mohr-Staehelin's Handb. Bd. 3. S. 521.

Schilddrüse". Dass eine grobe sklerotische Degeneration derselben in unserm Fall vorliegt im Sinne der Falta'schen Blutdrüsensklerose, ist natürlich nicht anzunehmen, da die übrigen körperlichen und psychischen Symptome des Myxödems durchweg fehlen. Es ist aber auch garnicht notwendig, eine grobe und allgemeine organische Erkrankung der Gl. thyreoidea als Erklärung der raschen, frühzeitigen Kahlheit vorauszusetzen. Wissen wir doch, dass dieser rasche Haarausfall auch gradezu pathognomonisch bei einer anderen herododegenerativen Erkrankung gefunden wird, bei der weder andere Autoren, noch ich jemals die groben Zeichen des A- bzw. Hypothyreoidismus getroffen haben: bei der atrophischen Myotonie bezw. myotonischen Dystrophie.

Es verdient aber hierbei bemerkt zu werden, dass Lundborg[1]) und Chvostek für die Myotonia Thomsen, die der atrophischen Myotonie auch pathogenetisch verwandt sein dürfte, eine chronischen Hypoparathyreoidismus angenommen hat, obschon das Kardinalsymptom dieses Zustandes, die Tetanie, niemals bei derartigen Fällen beobachtet worden ist. Ich erwähne dies, um auch für mich das Recht abzuleiten, aus einem Einzelsymptom, den Haarausfall, trotz Ausbleibens anderer Symptome auf eine Funktionsstörung eines Organs schliessen zu dürfen, in der Annahme, dass es eben auch funktionelle Störungen und Prozesse gibt, die nicht allgemein den Ausfall der ganzen spezifischen Funktion herbeiführen, sondern nur — bisweilen recht stereotyp und regelmässig — nur eine einzige Komponente dieser Organfunktion schädigen.

Neben dem Schwund des Kopfhaars finden wir nun andererseits Erscheinungen, die auf Funktionsstörung, bezw. Insuffizienz der Keimdrüsen schliessen lassen: Ob der keimende Bart dem 19 jährigen ausgefallen oder ob seine Entwicklung damals endgültig unterbrochen worden ist, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls haben sich die Geschlechtsstigmata bezüglich des Haarwuchses im Gesicht, am Rumpf (insbesondere Brust und Achseln) und den Extremitäten überhaupt nicht, die Schamhaare nur spärlich entwickelt. Dazu kommt eine in den letzten Jahren immer zunehmende Störung der Libido und Potentia coeundi; Fortbleiben der Pollutionen und Erektionen, ohne dass allerdings ausser einer gewissen Kleinheit der Hoden etwas Organisches an den Genitalien nachweisbar ist.

Auch die hohe Stimme, die auffallende Grazilität des Knochenbaus erwecken den Eindruck einer Minderfunktion der Keimdrüsen.

Die innersekretorische Funktionsstörung der Keimdrüsen ist also ohne Zweifel eine erhebliche und tiefgreifende.

Man darf also annehmen, dass der familiäre Ikterus unseres Falles die Teilerscheinung einer „pluriglandulären Insuffizienz" ist, ohne dass allerdings die maligne, progressive Sklerose der Blutdrüsen, die Falta mit diesem Krankheitsbild der französischen Autoren identifiziert, vorliegt. Da aber der Begriff der Insuffizienz ja nur eine unzureichende Funktion, nicht aber eine Degeneration des Organs selbst besagt, halte ich es für

---

1) Lundborg, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 27. S. 223.

wohlberechtigt, diesen ersteren Ausdruck auch für das vorliegende Krankheitsbild zu wählen.

Die Feststellung einer solchen pluriglandulären Insuffizienz bei familiärem Ikterus ist darum von hohem Interesse, da einerseits eine derartige Kombination noch nicht beschrieben wurde, und, da sich andererseits — die Minkowski'sche Pathogenese als richtig angenommen — die ungewöhnliche Tatsache ergibt, dass eine primäre Funktionsstörung der Milz sich mit Funktionshemmung von Keimdrüsen und Schilddrüsen verbindet.

Im Anschluss an diesen Fall bedarf ein dritter, von mir in Mainz beobachteter, kurzer Wiedergabe, der als Beispiel der typischen pluriglandulären endokrinen Insuffizienz von Claude und Gougerot dienen kann. Die immerhin grosse Seltenheit dieser Fälle rechtfertigt seine Mitteilung, zumal er nach der Xanthose und dem Ikterus des I. und II. Falles ebenfalls eine Hautverfärbung, nämlich eine Pigmentation vom Addisontypus, aufwies.

Herr E., 36 J. alt. Früher stets gesund, wenn auch zart und sehr schwächlich. Deswegen militärfrei geblieben. In der Aszendenz keine ähnliche Erkrankung, keine Tuberkulose. Pat. war bis zum Herbst 1914 ziemlich gesund, wenn auch „anfällig". Niemals Polyarthritis, Rippenfell-, Bauchfellentzündung. Keine Lues, kein Potus. Seit 10 Jahren kinderlos verheiratet. Seine Libido und Potenz sollen stets sehr gering gewesen sein. Er wird als weiche, versonnene Natur geschildert. Im Herbst 1914 influenzaähnliche Erkrankung, von der er sich nicht mehr erholte. Allmählich entwickelte sich eine zunehmende Gedunsenheit und Schwellung des ganzen Körpers, auch des Bauches. Der Appetit nahm ab. Es traten Durchfälle auf, die zunehmend häufiger wurden (trotz Tanninpräparate mit Opium). Zugleich fiel die Veränderung der Haut auf: sie wurde im Gesicht, besonders an der Stirn, an den Brustwarzen, den Achseln, am Bauch, den Genitalien und Handrücken auffallend dunkel, trotz fehlender Besonnung. Zugleich wurde die Haut sehr trocken, abschilfernd. Auch die Nägel wurden brüchig. Die Zähne wurden kariös. Gleichzeitig mit der Gedunsenheit, den Durchfällen und der Pigmentation begann der Ausfall des Kopfhaars und der Körperhaare, besonders der Achsel- und Schamhaare. Auch fiel der stets auffallend spärliche Bart des Pat. vollends aus. Dazu trat eine — schon im Beginn der Erkrankung — komplette Impotenz. Im Laufe der nächsten Monate fiel dem Pat. das Kleinerwerden des Penis sehr auf.

Die Untersuchung ergab: Untermittelgrosser, sehr zarter, blasser Mann, von auffallend schlankem Knochenbau. Hochgradiges, pralles Oedem der Beine, des Bauches und Rückens, etwas geringer der Arme und des Gesichts. Dabei fiel auf, dass das Herz völlig normale Grenzen, reine Töne und der Puls (88—92) durchaus reguläres Verhalten zeigte. Blutdruck niedrig 100/60 R. R. Auch im Urin keine Spur von Eiweiss, kein Zucker, mikroskopisch keine Formelemente. Lungen o. B.; kein Pleuraerguss. Im Bauch deutlicher, geringer Aszites.

Leber wenig vergrössert, nicht palpabel, Milz nicht vergrössert, nicht fühlbar.

Gesicht völlig bartlos, weiches, feminines Aussehen, hohe, knabenhafte, etwas verschleierte Stimme. Kopfhaar (früher sehr stark) dünn, fahl. Achsel-, Brust- und Schamhaare fehlen fast völlig, desgl. die Behaarung der Extremitäten. Auf der Stirn, am Lippensaum, am harten Gaumen, an den Handrücken, um die Brustwarzen, in den Achseln, in der Taille, um den Nabel und an den Genitalien dunkle Pigmentation von Sepiaton.

Penis auffallend klein (nach Abschwellen des Oedems), ebenso Testikel sehr klein, hart, Prostata desgl. klein, eben fühlbar, hart.

Schilddrüse nicht deutlich vergrössert, fühlbar, aber hart, nicht pulsierend. Am Nervensystem keine organischen Veränderungen der Hirnnerven, Pupillen, Motilität, Haut- und Sehnenreflexe usw.

Keine Basedowsymptome. Psychisch (anfangs) völlig normal.

Stuhlgang: stets diarrhoisch oder breiig, sehr massig, ausgesprochener graugelblicher Fettstuhl. Mikroskopisch zahlreiche Fettstollen, Fettsäurenadeln und unverdaute Muskelfasern mit gut erhaltener Querstreifung und Kernen.

Die Loewi'sche Reaktion, Mydriasis auf Adrenalin in den Konjuntivalsack, rasch und maximal positiv, lange anhaltend; das von mir angegebene Symptom des „umgekehrten Argyll-Robertson", Fehlen der Konvergenzverengerung bei erhaltener (wenn auch träger) Lichtverengerung der mydriatischen Pupille ebenfalls positiv.

Blut: Erythrozyten 3 200 000, Leukozyten 6000, Hämoglobin 80 pCt. (Sahli-Gowers). Polynukl. L. 60 pCt., Lymphozyten 35 pCt., eosinophil. Z. 1 pCt., Mononukleäre und Uebergangszellen 4 pCt. — Mikroskopisch keine Veränderung der Erythrozyten, keine Erythroblasten.

Die Probe auf alimentäre Glykosurie (nach 100 g Traubenzucker mit und ohne Adrenalininjektion 0,7 mg) negativ. Die Magenuntersuchung nach Probefrühstück ergab neutralen Chymus, keine Lab- und Pepsinwirkung, also Achylie.

Ich stellte anfangs die Diagnose auf Grund der Fettstühle und der stark positiven Löwi'schen Reaktion (beim Fehlen eines groben M. Basedowii oder Diabetes) auf eine schwere Pankreasinsuffizienz. Wie die gleichzeitigen, anscheinend weder typisch kardialen, noch nephrogenen Oedeme zu denken seien, liess ich (in Unkenntnis der später veröffentlichten Eppinger'schen Untersuchungen über Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Oedem) dahingestellt. Ich behandelte sie daher mit Digitalis, ausserdem gab ich reichlich Pankreon, kohlehydratreiche, fett- und eiweissarme Kost; dazu Freiluftliegekur usw.

Der Erfolg war ein rasches Zurückgehen der Oedeme unter reichlicher Urinentleerung, allmähliches Aufhören der Diarrhoen und Fettstühle, allgemeine körperliche Erholung, Verschwinden der Adrenalinmydriasis. Die Pigmentation schien — an Gesicht und Händen allerdings verdeckt durch die auffallend stark und rasch eintretende Sonnenbräunung — etwas zurückzugehen.

Die Besserung hielt etwa $1/2$ Jahr an, unter beständiger Pankreondarreichung. Die Toleranz für Fett und Eiweiss wurde leidlich. Die Potenz kehrte nicht zurück. Dann traten wieder Oedeme, rascher psychischer und intellektueller Verfall, hochgradige Unruhe, zuletzt Delirien auf; selten Diarrhoen, häufiger Obstipation, rascher Verfall.

Der benommene, unruhige Patient zeigt nun mässige Oedeme, trockene, schilfernde Haut mit viel stärkerer und dunklerer Pigmentation, als früher. Die Oedeme der Beine und Arme, des Gesichts und Rumpfs sind gering.

Herz und Lungen o. B. Kein Fieber. Bauchorgane o. B.

Penis stark pigmentiert, auffallend klein; Hoden sehr klein, hart.

Der Haarausfall des Kopfes hat zugenommen. In Achseln und Genitalien kaum noch ein Haar. Völliger Bartverlust. Urin frei von Zucker und Eiweiss. Stühle: anscheinend weniger Fett enthaltend, als früher, aber doch erkennbarer „Fettstuhl"; keine Muskelfasern im Stuhl (Pat. abstiniert feste Nahrung seit Wochen). — Löwi'sche Reaktion nur schwach positiv.

Nervensystem ohne organische Veränderungen. spez. Augenhintergrund normal, keine Veränderungen an Pupillen, Reflexen usw. Kein Zeichen eines Hirntumors.

Unter zunehmendem Marasmus und Koma Exitus letalis.

Leider war es infolge des Protestes der Frau nur möglich, (heimlich) die Bauchsektion zu machen, bezw. vom Bauch aus, auch das Herz zu untersuchen; die Obduktion des Schädels, des Halses, auch der Genitalien musste unterbleiben. Ueber die Beschaffenheit der Hypophyse, der Schilddrüse, der Gl. Thymus kann ich also nichts aussagen. Das Herz zeigte ausser blasser, bräunlicher, schlaffer Muskulatur keine Veränderungen.

Leber normal gross, blass, auf dem Durchschnitt gelblich, fettreich. Milz o. B., klein, schlaff. Magen und Darm, ausser Blässe der Schleimhaut, ohne Veränderungen.

Pankreas von gewöhnlicher Grösse und Konsistenz. Nebennieren: klein, kadaverös weich, ohne besondere Veränderung. Die mikroskopische Untersuchung des Pankreas und der Nebennieren (Geh.-Rat Boström-Giessen, dem ich verbindlichst für seine Mitteilung danke) ergab keinerlei Veränderungen, keine entzündlichen, degenerativen oder tuberkulösen Prozesse. Nieren blass, weich, makroskopisch normal.

Epikrise: Bei einem bislang gesunden, aber sehr schwächlichen zarten Mann, entwickelten sich 1 Jahr vor dem Tode nach einer fieberhaften Erkrankung („Influenza"), auffallende allgemeine Schwäche und Abmagerung, dann allgemeine, die unteren Körperteile aber bevorzugende harte, pralle Oedeme bei Trockenheit und Abschilferung der Haut, ohne dass eine Herz- oder Nierenerkrankung nachweisbar war, Pigmentation der Haut an den bei M. Addison üblichen Stellen, starke, durch Opium und Tannin nicht stillbare Diarrhoen, die alle Kennzeichen des Fettstuhls zeigten (dabei Adrenalinmydriasis maximal positiv!), völlige Impotenz mit zunehmender Verkleinerung der Genitalien, aber anscheinend abnormer Härte der atrophischen Hoden, Verlust der Bart- und Körperhaare, Ausfallen des Kopfhaars, Schilddrüse klein, hart.

Am Nervensystem keine auffallenden Veränderungen, insbesondere keine Tetanie; Knochen intakt.

Auf Pankreon rasche und länger ($^1/_2$ Jahr) dauernde Remission, insbesondere Schwinden der Oedeme und der Diarrhoen, der Exarzerbation der Erkrankung unter Wiederauftreten aller primären Erscheinungen, rascher Kachexie, psychischem Verfall. Exitus im Koma.

Die Obduktion ergibt keine makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen am Pankreas und Nebennieren.

Klinisch ist der Fall zweifellos ein typisches Beispiel der pluriglandulären endokrinen Insuffizienz und zwar der Typus des Hypothyreose, der Keimdrüseninsuffizienz und Nebenniereninsuffizienz, zusammen mit verminderter Pankreasfunktion.

Die Keimdrüseninsuffizienz kennzeichnet sich in der rasch auftretenden, völligen Impotenz, dem Fortfall der sekundären Geschlechtsmerkmale, also dem Ausfallen der Körper- und Barthaare, im Auftreten der hohen, gebrochenen Stimme, in der femininen Physiognomie. Das Bild des Späteunuchoidismus wäre vollständig, wenn nicht einerseits anfangs das allgemeine Oedem, die diesen typischem Fettansammlungen an Brust

und Mons veneris verdeckt und andererseits später die zunehmende Kachexie diese örtliche Adipositas nicht beseitigt hätte.

Ohne dass eine anatomische Bestätigung möglich war, kann man aus der ausgesprochenen Atrophie der Genitalien, insbesondere den atrophischen aber harten Hoden vermuten, dass hier sklerosierende Prozesse im Sinne Falta's vorlagen.

Auch die Adrenalsymptome des Falles sind klinisch eindeutig: von Anfang an traten — trotz fehlender Besonnung — starke Pigmentation der Stirn, der Kinngegend, des Lippensaumes, auch der Schleimhäute, weiter der Achseln, der Gegend der Mamillen, der Genitalien, kurz aller Stellen, die bei der Addison'schen Krankheit befallen werden, auf. Später bei Freiluftliegekur fällt die ungewöhnlich rasche Sonnenbräunung der Haut auf, die das trübe Aprilwetter und die wenigen Stunden der Besonnung nicht ganz erklären konnten.

Es ist diese abnorm rasche und intensive Neigung zur Pigmentation auf Besonnung ein Zeichen der Nebenniereninsuffizienz, auf das bisher wenig geachtet worden ist. Ich habe bei einem an M. Addison (infolge Tuberkulose beider Nebennieren) leidenden Patienten viele Jahre vor dem Manifestwerden der eigentlichen subjektiven Erkrankung diese rapide Sonnenpigmentation innerhalb eines oder weniger Tage öfters beobachten können. Bei dem nicht tiefbrünetten, sondern dunkelblonden Pat., trat eine förmliche Indianerfarbe des Gesichts und der Hände auf; der bekleidete Körper blieb einstweilen pigmentfrei. Diese Sonnenbräunung ging langsamer zurück, als in der Norm.

Bei unserm Patienten zeigte sich dasselbe Verhalten. Auftreten einer Indianerhautfarbe des Gesichts in wenigen Tagen, die auch nach Unterbrechung der Freiluftkur abnorm lange andauerte.

Neben der Pigmentation sind auch die rasche, hochgradige Entkräftung, die Muskelschwäche und Kachexie, die Hypotension des Blutdrueks und auch die Achylia gastrica typische Symptome der Nebenniereninsuffizienz unseres Falles, während manche andere Symptome die Lymphozytose, das krisenartige Erbrechen, die schmerzhaften Krämpfe der Muskulatur und auch die symmetrischen Ankylosen grosser Gelenke[1]) fehlten.

Als Symptome des Hypothyreoidismus möchte ich einerseits, wie im Fall II, den Verlust des Kopfhaars, auffassen und andererseits das hochgradige allgemeine, besonders die untere Körperhälfte betreffende Oedem des Kranken. Auch die später einsetzende psychische, auch intellektu-

1) Die langsam eintretende, wenig schmerzhafte Ankylosierung symmetrischer grosser Gelenke (ohne die Zeichen einer Gelenktuberkulose!) habe ich bisher in 3 Fällen von M. Addison beobachtet. In 2 Fällen waren beide Hüftgelenke, in einem beide Schultergelenke befallen; in einem Fall wurde bei der Sektion der Charakter einer nicht tuberkulösen, chronischen deformierenden Arthritis festgestellt. in den beiden andern konnte durch das Röntgenbild die Tuberkulose mit grösster Wahrscheinlichkeii ausgeschlossen werden. Ich vermute, dass die schwere trophische symmetrische Gelenkveränderung zu den — bisher nicht beachteten — typischen Symptomen des M. Addison gehört.

elle Verfall ist mit einiger Wahrscheinlichkeit als hypothyreoides Zeichen anzusehen. Die Insuffizienz der andern beteiligten Drüsen, der Keimdrüse, des Pankreas und des chromaffinen Systems kommt zur Erklärung grade dieser Symptome kaum in Frage.

Von grösstem Interesse scheint mir seit der Arbeit H. Eppinger's[1]) über die Rolle der Schilddrüse beim Entstehen und Beseitigen des menschlichen Oedems — das hochgradige, pralle, allgemeine Oedem mit besonderer Beteiligung der unteren Körperhälfte bei unserem der Schilddrüseninsuffizienz sicher verdächtigen Mann, bei dem auf der andern Seite ein Nierenleiden, ein Klappenfehler oder eine grobe, nachweisbare myorkarditische oder sklerotische Veränderung des Herzmuskels, weder klinisch noch anatomisch nachweisbar waren. Der Herzmuskelbefund unseres Pat. (blasses, bräunliches Myokard) führt übrigens bei M. Addison fast niemals zur Hautwassersucht.

H. Eppinger hat nun als erster auf Fälle von enormem, förmlich elephantiastischem, prallem Oedem ganz der gleichen Lokalisierung (auch mit auffallender Hauttrockenheit und -sprödigheit einhergehend) aufmerksam gemacht, die bisher unter dem — hier entschieden fraglichen — Namen der Myodegeneratio cordis gingen, ohne dass am Herzen etwas auffälliges, im Urin Eiweiss oder eine nephrogene erhebliche Blutdrucksteigerung zu finden waren[2]). Grade in diesen Fällen erzielte er, nachdem Digitalis und die üblichen Diurektika versagt hatten, besonders schöne, oft verblüffend schnelle Erfolge, d. i. völliges Verschwinden allen Oedems durch Schilddrüsenpräparate. Es sind dies Fälle, die zur Annahme eines „dispositionellen Hypothyreoidismus“ bezw. einer „forme fruste von Myxödem“ veranlassen möchten und den Ausgangspunkt für die Eppinger'schen Untersuchungen gebildet haben. Diese haben nun u. a. mit Sicherheit ergeben, dass „die Niere nicht allein jener Faktor ist, der für die Diurese bestimmend ist“, dass vielmehr „das grosse Schwammorgan — der ganze Komplex der interzellulären Gewebsräume — im Wasser- und Salzstoffwechsel eine ebenso grosse, wenn nicht grössere Rolle als die Niere spielt“. „Man muss nun annehmen, dass, wenn auch eine Menge Diuretika ohne Zweifel an der Niere selbst angreifen, es auch solche gibt, die extrarenal Angriffspunkte finden. Als Typus eines solchen extrarenalen Diuretikums ist jedenfalls die Schilddrüsensubstanz anzusehen.“

Unter diesem Gesichtspunkt ist es ganz klar, dass die Schilddrüse, nicht nur als Medikament gegeben, diuretisch wirkt, sondern auch als lebendes, innersekretorisches Organ den Salz- und Wasserstoffwechsel, spez. der Haut, beeinflusst, und dass im Falle der Insuffizienz der Drüse Oedeme auftreten können; zumal in Fällen, in denen eine gewisse Herz- und Kreislaufschwäche (in unserm Fall als Folge eines anatomisch schlaffen, braunen Herzmuskels und einer klinisch durch den M. Addison zu erklärenden Kreislaufsinsuffizienz), als anderer zum Oedem disponierender hinzutritt.

Jedenfalls kann man auf Grund der Eppinger'schen Fälle die Oedeme auch unseres Falles als höchstwahrscheinlich hypothyreoide betrachten.

Dass diese Oedeme, die energischer Digitalis-Diuretikabehandlung bis dahin getrotzt hatten, auf Darreichung von Pankreon mit Digitalis-

---

1) H. Eppinger, Monographie zur Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems. J. Springer, Berlin 1917.

2) l. c. S. 15.

dosen — trotz der durch das Pankreon erfolgenden Sistierung der Diarrhoen und dadurch relativ vermehrten Wasserretention — schwanden, ist vielleicht auf die indirekte Besserung der Schilddrüsenfunktion zurückzuführen, die durch die Remission des ganzen pluriglandulären Prozesses infolge der günstigen Beeinflussung seiner einen Komponente, der Pankreasinsuffizienz, durch die Pankreonbehandlung herbeigeführt wurde. Wir wissen ja, dass die günstige Einwirkung auf das eine endokrine Organ auch eine indirekte Funktionsbesserung anderer zur Folge haben kann, z. B. eine Beseitigung pankreatoner Diarrhoen durch Heilung des Hyperthyreoidismus oder eine Besserung der Keimdrüsenfunktion durch eine substituierende Behandlung der mangelhaften Schilddrüsentätigkeit (beim Myxödem). Diese indirekte Wirkung auf die diuretisch wirksame Schilddrüse ist vielleicht auch die Erklärung der von Heinr. Curschmann [1]) erzielten Erfolge bei der Behandlung der Bauchwassersucht durch Thymuspräparate.

Einiger Worte bedarf noch der negative Obduktionsbefund des Pankreas und der Nebennieren, während die nicht obduzierten Hoden und die Schilddrüse intra vitam Atrophie und Härte erkennen liessen, also vielleicht, wie die Fälle des Falta'schen Typus sklerotisch waren.

Dass auch bei klinisch schwerster Pankreasinsuffizienz — eine solche war auf Grund der Fettstühle und der Löwi'schen Reaktion bei unserm Patienten ohne Zweifel anzunehmen — der makroskopische und mikroskopische Befund an demselben normal sein kann, lehrt u. a. der Fall von Umber [2]), in dem nach 5 jähriger zweifelloser Pankreasachylie auch keinerlei Veränderungen an dem Organ gefunden wurden und weiter ein anderer Fall, in dem 3 Jahre lang schwerste Pankreasinsuffizienz bestand, die sich durch ihre völlige Dauerheilung hinterher auch als eine sicher nicht grob organische, sondern eher funktionelle Störung erwies.

Bei anscheinend typischem M. Addison hat man ganz Analoges, nämlich ebenfalls Intaktheit des Organs, der Nebennieren bei Obduktionen gefunden und zwar nach Lewin [3]) unter 561 Fällen in 12 pCt.

Diese Fälle legen nach v. Neusser die Vermutung nahe, dass eine primäre Erkrankung des Bauchsympathikus zu den gleichen klinischen Erscheinungen führen könne, wie diejenige des chromaffinen Systems selbst. In Analogie mit der rein funktionellen Insuffizienz des anatomisch scheinbar intakten Pankreas kann man sich ein gleiches Verhalten ohne Berücksichtigung der Neusser'schen Hypothese auch wohl von den Nebennieren vorstellen.

Wenn nun auch durch die unvollkommene Obduktion die Untersuchung der übrigen endokrinen Drüsen, die der Sklerose der Palpation nach sehr verdächtig waren, nicht erfolgen konnte, ergibt sich aus dem negativen Obduktionsbefund der anscheinend im Vordergrund der Insuffizienz stehenden Organe, des Pankreas und der Nebennieren, doch ein Einwand gegen die Auffassung und Besserung dieser Krankheitsgruppe durch Falta. Dieser Autor möchte die Bezeichnung von Claude und Gou-

1) Mündliche Mitteilung meines Vaters; nicht publiziert.
2) Handbuch Mohr-Staehelin. 3. Bd. 1. Teil. S. 164.
3) Zit. nach Falta.

gerot „Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne“ durch „diffuse Blutdrüsensklerose“ ersetzt wissen. Denn eine pluriglanduläre Insuffizienz finde sich eigentlich bei fast jeder Erkrankung eines einzelnen endokrinen Organs (bei Basedow, Myxödem, bei den hypophysären Erkrankungen usw. usw.); das Charakteristische der in Frage stehenden Fälle sei eben die gleichzeitige primäre Erkrankung mehrerer endokriner Drüsen unter dem Bilde der entzündlichen Sklerose und Atrophie (eventuell auch der Tuberkulose).

Unser Fall, der klinisch gewiss eine gleichzeitige Erkrankung mehrerer endokriner Organe zeigt und dessen ganzes Krankheitsbild den Fällen von Claude und Gougerot, Falta und anderen photographisch ähnelt (auch in seinem relativ raschen, malignen Verlauf nach einmaliger Remission), zeigt also, dass entgegen dem Falta'schen Postulat einige funktionell geschädigte Drüsen frei von Sklerose sein können. Es scheint mir also besser (wie auf so manchen Gebieten der internen Pathologie), auch hier nicht am anatomischen Befund zu kleben, sondern in der nosologischen Auffassung des Krankheitsbildes bei der Funktion und ihrer Störung zu bleiben, m. a. W. das Krankheitsbild lieber als (meinetwegen genuine) pluriglanduläre endokrine Insuffizienz zu bezeichnen.

Einer Eigenschaft, die allen dreien geschilderten Fällen bei aller ihrer Verschiedenheit gemeinsam war, möchte ich zum Schluss noch gedenken, nämlich der bei jedem von ihnen entschieden nachweisbaren primären konstitutionellen Minderwertigkeit.

In Fall I hören wir, dass die Pat. von früher Jugend an schwächlich und zart und seit der Pubertät eigentlich nie ganz gesund war, aber ohne eigentlich krank zu sein. Sie war eine sehr zarte, körperlich minderwertige und seelisch — früher — fast überkultivierte Dame. Pat. II hatte ein Geburtsgewicht von nur $4^1/_2$ Pfund, war als Kind schon sehr zart und anfällig und kränkelte ebenfalls um die Pubertät herum (Glykosurie). Auch bei ihm zeigten Psyche, Knochenbau und Habitus ausgesprochene Degenerationsmerkmale. die die Bezeichnung des „geborenen Hypoplasten“ rechtfertigen. Insbesondere waren die äusseren Geschlechtsmerkmale (Bart- und Körperhaare, Stimmwechsel) von der Pubertät an (nicht erst seit dem Manifestwerden der eigentlichen Erkrankung mit 19 Jahren) auffallend schwach entwickelt.

Im Fall III endlich sehen wir Aehnliches: Pat. war bereits als Kind sehr schwächlich, hatte stets etwas Unmännliches, fast Feminines; seine Libido und Potenz waren auffallend gering entwickelt; die Ehe mit einer blühend gesunden Frau blieb kinderlos. Auch er war mit seinem ungewöhnlich zarten Knochenbau, kleinen Händen und Füssen, schmalem, flachem Brustkorb und seinen seelischen Eigenschaften der Typus des „Dégéneré supérieur“.

Es ist auch anderen Autoren, z. B. Claude und Gougerot und Falta anscheinend die konstitutionelle Verankerung mancher dieser Fälle aufgefallen. Die beiden französischen Autoren vermuten. dass in derartigen Fällen „eine angeborene Schwäche des Blutdrüsensystems“ vorliegt, so dass schon relativ geringe Noxen genügen, um dasselbe zur Degeneration zu bringen (Falta). Falta macht mit Recht darauf aufmerksam, dass sich bei solchen Fällen, insbesondere bei noch in Ent-

wicklung begriffenen Organismen vorübergehende, wieder ausgleichbare Insuffizienzerscheinungen (Tetanie, Myxödem u. dergl.) einstellen können, die derartige Menschen als „Blutdrüsenschwächlinge“ kennzeichnen.

Wir sehen Analoges im Fall II, in Gestalt des vorübergehenden Diabetes in der Pubertät; im Fall III bereitet der feminine Habitus des Mannes und seine von jeher geringe Geschlechtskraft gleichsam vor auf die spätere grob pathologische Störung der Keimdrüsen. Auch im ersten Fall hören wir, dass die Patientin, die später eine hochgradige Atrophie des Uterus aufwies, von jeher und lange vor ihrer eigentlichen Erkrankung in sexueller Beziehung frigide war.

Es bestand bei zwei von unsern Patienten also nicht nur eine allgemeine angeborene Minderwertigkeit, sondern auch eine spezielle konstitutionelle Schwäche derjenigen endokrinen Drüsen, die später von der Krankheit besonders betroffen werden. Dass auch im Falle des nach der Pubertät ausbrechenden familiären Ikterus eine ererbte funktionelle Minderwertigkeit eines Organs, der Milz, (nach der Hypothese Minkowski's) bestand, ist ebenfalls mit Sicherheit anzunehmen.

Die obige Annahme von Claude und Gougerot und Falta wird also unsere Beobachtungen durchaus bestätigt. Sie bilden damit einen weiteren Beitrag für die pathogenetische Wichtigkeit der Konstitution auch auf dem Gebiet der bisher pathogenetisch und auch klinisch noch mangelhaft durchforschten puriglandulären endokrinen Insuffizienz.

III.

Aus der I. med. Abteilung des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer).

Plethysmographische Untersuchungen.

III. Mitteilung: Technische Verbesserungen.

Von

Lasar Dünner.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

1. Abschlussring am Plethysmographen.

Man hat gegen den Lehmann'schen Plethysmographen den Vorwurf der Ungenauigkeit erhoben, weil sich die Gummimanschette am offenen Teile des Zylinders, sobald Wasser in den Raum zwischen äusserer Blechhülle und Gummi eingelassen ist, infolge ihrer Elastizität unter dem Drucke des Wassers vorwölbt. Wenn nun das Volumen des im Zylinder ruhenden Armes zunimmt und das Wasser infolgedessen verdrängt wird, so steigt die Flüssigkeit im Steigrohr; es bauscht sich aber auch gleichzeitig der Gummi an dem bereits erwähnten offenen Zylinderende mehr oder weniger vor. Die Menge Wasser, die sich an diesen Teil begibt, geht bei der Messung verloren. Es ist ausser Zweifel, dass dadurch die geschriebene Kurve, die uns ein Bild von dem Auf- und Niedersteigen des Wassers im Steigrohr gibt, nicht genau die Volumschwankungen registriert. Im allgemeinen sind die Resultate trotzdem verwertbar, weil wir keine quantitative Messungen vornehmen. Der Fehler, der entsteht, wird freilich um so grösser sein, je dünner der Arm ist; denn dann wird der Gummi zwischen Arm und Zylinder sich besonders stark vordrängen können. Ferner wird der Kurvenausschlag auch dann nicht stark sein, wenn der ganze Apparat in einer schiefen Ebene steht, wobei das offene Zylinderende am tiefsten Punkt sich befindet. Um das zu verhüten, hat sich Weber Ringe aus Pappdeckeln von verschiedener Grösse (entsprechend dem Umfang der Arme) hergestellt, die den Zylinder abschliessen. Einfacher und bequemer ist es, einen Abschluss vor dem Gummi anzubringen, der gegen die Zirkum-

ferenz des Zylinderausgangs gedrückt wird und es nicht zugibt, dass sich der Gummi vorwölbt. Herr Mechaniker Oehmke, Berlin, Luisenstrasse 21[1]) hat auf meine Veranlassung die Konstruktion des kleinen Zusatzapparates in äusserst praktischer Form vorgenommen. Der Abschluss wird bewerkstelligt durch einen etwa 3 cm breitem Ring (Abb. 1 links) aus Metall, der aus 6 Gliedern von 8 cm Länge besteht, die durch Gelenke miteinander verbunden sind[2]). Die einzelnen Glieder sind in den Gelenken gegeneinander beweglich, so dass man dem Ring jede beliebige Gestalt geben kann. Dieser Ring kann demnach auch der Form des Armes genau angepasst werden. Sobald der Arm in die Manschette eingeführt ist, wird der Ring, noch bevor das Wasser in den Apparat eingelassen ist, um den Arm herumgelegt und gegen den Zylinder gedrückt (Abb. 1 rechts). Man muss natürlich dafür sorgen, dass der Ring nicht die Haut des

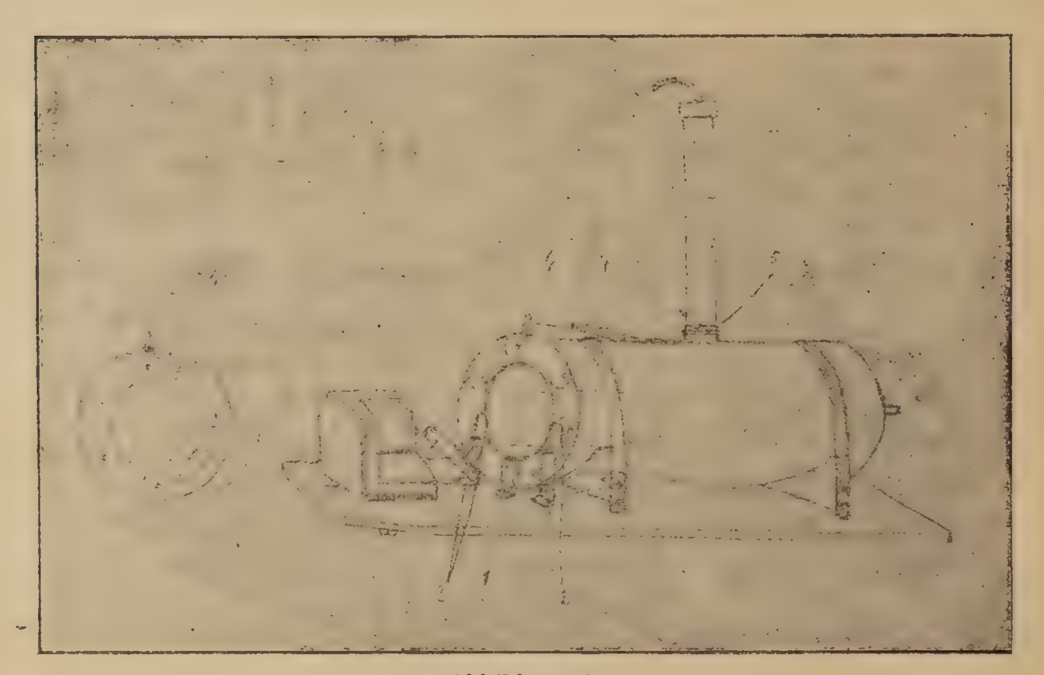


Abbildung 1.

Armes drückt. Um den Ring in dieser Stellung zu fixieren, ist auf dem Boden des Gestells eine kleine Rücklehne *(1)* angebracht, die ein für alle Male feststeht. Seitlich davon sind 2 Federn *(2* u. *3)*, die den Ring gegen den Zylinder drücken. Die Federn können seitlich verschoben werden; in der Figur sind sie schraffiert in dieser seitlichen Stellung gezeichnet. Schliesslich führt eine Feder *(4)* auf dem Dache des Zylinders, die am Fusse des Steigrohrs *(5)* ansetzt, zu einem Haken am höchsten Punkte des Ringes *(6)* und zieht diesen zum Zylinder hin. Auf diese

---

1) Herr Oehmke liefert den Verschlussapparat.

2) Die Zeichnungen wurden von Schwester Else Finzelberg im Krankenhause Moabit hergestellt, der ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Weise erreicht man nun, dass der Gummi nach Einlassen des Wassers nicht über den Rand des Zylinders hinausragt; der Gummi findet nirgendwo Platz zum Durchtritt. Zahlreiche Untersuchungen haben mir die Brauchbarkeit dieser technischen Verbesserung gezeigt. Sie erweist sich namentlich bei Leuten mit dünnen Armen als nützlich, bei denen man sonst nur geringe Kurvenausschläge erzielt. Würde man ohne den Abschluss arbeiten, so wird der Anstieg der Kurve nach den oben gemachten Ausführungen undeutlicher sein. Ebenso werden durch den Ring bessere Kurven bei der Untersuchung im Liegen erzielt, weil dabei infolge schräger Lagerung des Plethysmographen sich der Gummi besonders stark vorwölben würde.

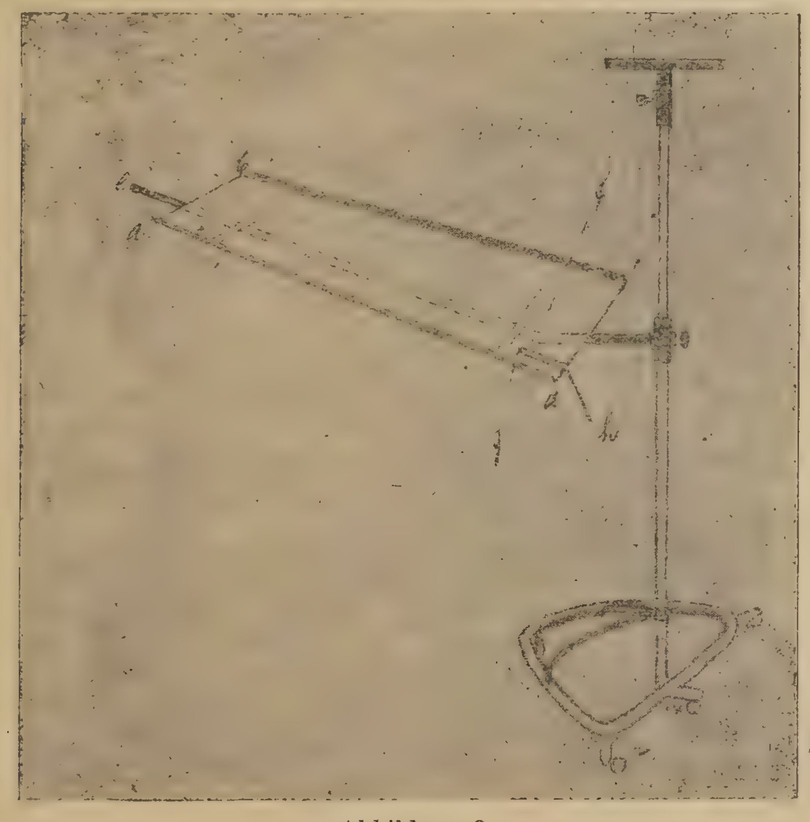


Abbildung 2.

2. Untersuchungstisch bei der Untersuchung im Liegen.

Wie ich schon in meiner ersten Mitteilung hervorhob, ist man bei einer Reihe von Leuten genötigt, ausser der plethysmographischen Untersuchung im Sitzen eine solche im Liegen vorzunehmen. Bei dieser macht die bequeme Lagerung des Apparates einige Schwierigkeiten. Es ist nicht zweckdienlich, den Plethysmographen, der mit Wasser gefüllt ziemlich schwer ist, auf den Leib des Patienten zu legen und mit Häckselsäcken zu fixieren; die Last behindert häufig die Atmung. Besser bewährt sich ein Tisch (Abb. 2), auf dem der Apparat steht. Dieser Tisch ist ein etwas veränderter Krankentisch, der über den auf einer

Bahre oder im Bett liegenden Patienten geschoben wird. An diesem Tisch sind folgende Veränderungen getroffen: die Tischplatte *(a b c d)* steht nicht horizontal, sondern in einer schiefen Ebene, und zwar ist der tiefste Punkt *(d)* ungefähr in Höhe des liegenden Patienten. Der Eisenstab *(e)*, an dem die Platte mit 2 Schrauben befestigt ist, ist an dem Punkte *(f)* um etwa 30° nach oben abgebogen. Die schräge Tischplatte hat einen folgenden Wert:

Der Tisch kann auch bei bettlägerigen Patienten ohne jede Belästigung für die Atmung über den Leib des Untersuchten gestellt werden. Der Arm braucht nur wenig im Schultergelenk gehoben zu werden, wenn er in dem Plethysmographen ruht. Wäre die Tischplatte horizontal, so müsste der Patient den Vorderarm ziemlich stark heben, und es kann dadurch bei längerer Untersuchung Ermüdung eintreten, die unter Umständen die Kurve beeinträchtigt.

Die dem Patienten zugewandte Seite *(ad)* der Tischplatte ist in Form eines Dreiecks abgeschrägt, so dass die eine Schmalseite *(cd)* länger ist als die andere *(ab)*. Dadurch wird es ermöglicht, den Tisch noch dichter an den Kranken heranzubringen.

Die Tischplatte ist um die Stange *(ef)* als Achse drehbar, sie kann gehoben und gesenkt werden. Auch das bezweckt die Platte so zu stellen, dass sie den Liegenden nicht drückt.

An dem Tisch ist ein dem Rande paralleler Ausschnitt *(gh)*, in den die Schraube der Ellenbogenrücklehne am Plethysmographen geschoben und dann befestigt wird. Auf diese Weise werden Plethysmograph und Tischplatte unverrückbar miteinander verbunden.

Man kann, wie sich aus alledem ergibt, den Tisch mit dem an ihm angeschraubten Apparat in jede gewünschte Lage zu dem Kranken bringen. Es kommt vor allem darauf an, dass der Ellenbogen des Untersuchten fest in der Rücklehne ruht, und dass der Patient nicht die Möglichkeit hat, seinen Arm aus dieser Stütze herauszuziehen. Das erreicht man mit dem Tisch in der geschilderten Form ohne weiteres; man schiebt ihn so dicht an den Arm heran, dass die Schulter ein klein wenig gehoben wird; dann wird der Ellenbogen direkt in das Polster hineingedrückt.

3. Die Atmungskapsel ohne Gummi.

Bisher benutzten wir eine nach oben spitz zulaufende Kapsel, an deren Boden 2 aufeinander geklebte Gummiplatten angebracht werden, die man durch ein Ventil wie einen Ballon aufblasen konnte (nach Brondegest). Die Atemschwankungen teilten sich dem Ballon mit; die Luft im Innern der Kapsel wurde zusammengedrückt bzw. verdünnt und dementsprechend die Marey'sche Kapsel, die an die Atmungskapsel

angeschlossen wurde, gehoben bzw. gesenkt. Diese Kapsel gibt sehr schöne Kurven. Aber man muss den Gummi ziemlich häufig erneuern; die Beschaffung von brauchbarem Gummi ist jetzt fast unmöglich. Herr Oehmke hat nun eine sehr praktische Kapsel konstruiert, zu der überhaupt kein Gummi verwandt wird. Mit Genehmigung von Herrn Oehmke, der die Kapsel liefert, will ich kurz das Prinzip darstellen. Die Kapsel wird auf ihrer Breitseite von einer Ledermembran abgeschlossen, an deren Innenfläche eine Feder angebracht ist. Im übrigen wird die Kapsel genau so wie die mit Gummi versehenen benutzt; sie gibt sehr schöne Kurven.

IV.

Aus der med. Klinik in Basel (Direktor: Prof. Dr. Rudolf Staehelin).

Sepsis lenta

(verursacht durch einen Streptokokkus mit einigen nicht beschriebenen Eigentümlichkeiten in morphologischer und biologischer Hinsicht).

Von

Albert Brunnschweiler,
Assistenzarzt der Klinik.

Krankengeschichte.

43jährige Hausfrau Spr.

Anamnese: Vater der Pat. gestorben 34jährig an Tbc. pulmonum, Mutter 54jährig an Uteruskarzinom. 4 Geschwister gesund, Gatte gesund. Die Pat. hatte ein gesundes Kind; keine Früh- und Fehlgeburten, keine Aborte. Mit 14 Jahren Gelenkrheumatismus, sonst keine Krankheiten. Mit 14 Jahren zum ersten Mal menstruiert, Menses immer regelmässig und stets beschwerdefrei. Seit Beginn der jetzigen Erkrankung keine Periode mehr.

Die jetzige Erkrankung begann vor etwa 20 Wochen mit Schwellung beider Beine, vorzugsweise der Zehen und Fussgelenke. Im Gebiet dieser Schwellungen verspürte die Pat. lebhafte brennende und stechende Schmerzen. Damals hatte sie auch eine starke Nasenblutung, die erst nach vom Arzt vorgenommener Tamponade zum Stehen kam. Die Temperatur war bis auf 39⁰ gestiegen; nach 8 Tagen gingen die Gelenkschwellungen etwas zurück, die Schmerzen liessen nach, um sich aber bald darauf auf die Brust zu lokalisieren. Jetzt zeigte sich ein Ausschlag an beiden Armen. Vor drei Wochen steigerten sich die Schmerzen wiederum und lokalisierten sich mehr und mehr auf die Herzgegend. Der behandelnde Arzt konstatierte nun eine Endokarditis. Die Pat. war die ganze Zeit zu Bett.

Status: beim Eintritt am 3. 3. 1916. Mittelgrosse, grazil gebaute Frau von sehr blassem Aussehen und mässigem Ernährungszustand. Sichtbare Schleimhäute etwas blass.

Augen: Skleren rein, Skleralreflexe lebhaft, Augenbewegungen frei. Pupillen beiderseits gleich weit, rund, reagieren prompt auf Lichteinfall und Konvergenz. Augenhintergrund: Papillen beiderseits sehr unscharf begrenzt, hyperämisch. Gefässe im Bereich der Papillen stellenweise nicht sichtbar. Maculae ohne Besonderheiten. Im Fundus beiderseits mehrere teils fleckförmige, teils streifige, strichförmige Blutungen.

Zunge: weiss belegt, gerade und ohne Zittern herausgestreckt.

Zähne: zum grossen Teil erhalten, in gutem Zustand.

Gaumen und Rachen: blass, nirgends gerötet, Rachenreflex vorhanden.

Tonsillen: nicht vergrössert, nicht gerötet.

Drüsen: keine Halsdrüsen.

Thyreoidea: zeigt geringgradige Struma des rechten Lappens.

Thorax: gut gewölbt, elastisch, nirgends druckempfindlich. Angulus costarum ungefähr ein rechter.

Atmung: ruhig, oberflächlich, symmetrisch, kosto-abdominal.

Lungen: Grenzen: vorn rechts 6. Rippe, hinten links 11. Processus spinosus, hinten rechts 10. Processus spinosus. Ränder gut verschieblich. Spitzenfelder beiderseits gleich breit. Schall über beiden Spitzen gleich, über dem rechten Unterlappen etwas kürzer als über dem linken. Atemgeräusch überall vesikulär. Nebengeräusche: über dem rechten Unterlappen feines Reiben.

Herz: Spitzenstoss: im 6. Interkostalraum, ein Querfinger über die Mammillarlinie hinaus nach links reichend, hebend. Deutliches präsystolisches Schwirren palpabel. Aktion regelmässig. Relative Dämpfung: 1 Finger ausserhalb der Mammillarlinie, 3. Rippe, rechter Sternalrand. Absolute Dämpfung: linker Sternalrand, 4. Rippe, 3 Querfinger breit. Töne: über der Spitze diastolisches, präsystolisches und systolisches Geräusch; am lautesten ist das diastolische Geräusch; an der Basis Töne rein. 2. Pulmonalton = 2. Aortenton.

Puls: 125, von geringer Spannung und Füllung. Arterienrohr nicht rigide.

Blutdruck nach Riva-Rocci: 112 mm Hg.

Abdomen: weich, nirgends gespannt, nirgends druckempfindlich.

Leber: nicht vergrössert.

Milz: nicht vergrössert.

Extremitäten: Patellarreflex lebhaft. Achillessehnenreflex vorhanden. Fusssohlenreflex vorhanden. Kein Babinski. Bizeps-, Trizeps- und Periostreflexe etwas gesteigert.

Urin: Vogel'sche Skala III, spezifisches Gewicht 1012. $^1/_{10}$ pM. Albumen, kein Zucker, kein Indikan. Diazoreaktion an der Grenze. Mikroskopisch: Epithelien, Leukozyten, granulierte Zylinder.

Stuhl: Obstipationsstuhl, enthält kein Blut.

Blut: 280 mg Harnstoff in 100 ccm. Hämoglobin nach Sahli 37/110, rote Blutkörperchen 2710000, Index 0,63, weisse Blutkörperchen 9000. Prozentual: Polynukleäre 70,7, Lymphozyten 23, Eosinophile —, Mastzellen 0,7, grosse Mononukl. 3,3, Uebergangsformen 2,3. Reichlich Blutplättchen, keine pathologischen roten oder weissen Blutkörperchen. Wassermann negativ.

Temperatur: 39,4°.

Krankengeschichte: 5. 3. Pat. sieht etwas besser aus, Temperatur 37°, Puls 104, klein, wenig gespannt. Anlegen von Kulturen: 3 Blutplatten und 1 Bouillonkölbchen.

7. 3. Die Nährböden sind steril geblieben.

11. 3. Albumen 0,1 pM. Diazoreaktion schwach positiv.

12. 3. Pat. ist ziemlich schwach, Temperatur und Puls werden unregelmässig. Dauernde Obstipation. Heute eine leichte Menorrhagie.

17. 3. Auf Digitalismedikation Kräftigung und Verlangsamung des Pulses, derselbe bleibt jetzt stets unter 100, sinkt morgens auf 60 herunter. — Die Pat. fühlt sich schwach, klagt oft über Uebelkeit und hat heute einmal gebrochen. Temperatur meist unter 38°.

30. 3. Da die Pat. oft bricht, wird mit der Digitalismedikation ausgesetzt. Darauf erhebt sich die Pulsfrequenz wieder, um sich stets auf einer Höhe von über 100 zu halten. Die Temperatur stieg im Anschluss an dreimalige intravenöse Elektrargolapplikation wieder auf 39° und darüber. Leukozyten pro cmm 10100. Urin: 0,25 pM. Albumen.

20. 4. Status semper idem. Viel Uebelkeit, Brechreiz und Brechen. Aufstossen. Herz: das diastolische Geräusch ist konstant zu hören, jetzt am lautesten über der Herzbasis. Pat. ist fortwährend obstipiert. Leukozyten pro cmm 8750. Albumen

0,8 pM. Temperatur beständig zwischen 37° und 39°, nach septischem Typus unregelmässig schwankend.

30. 4. Die Pat. fühlt sich sehr schwach. Brechreiz. Selten Erbrechen. Appetit sehr schlecht, Durst fortwährend gesteigert. Schlaf unruhig. Albumen 0.4 pM. Harnmengen: stets etwas herabgesetzt, zwischen 1000 ccm und 1300 ccm Tagesmenge, von nicht erhöhtem spezifischem Gewicht (1008—1010).

10. 5. Der Zustand hat sich nicht gebessert, intravenöse Elektrargol-, abwechselnd mit Kollargolinjektionen, haben keine Wirkung. Albumen 0,6 pM.

11. 5. Pat. bricht häufig, fühlt sich sehr elend, sieht äusserst blass aus.

12. 5. Heute plötzlicher Anfall von Bewusstseinsstörung, zu Beginn desselben Zyanose, nachher Blässe wie immer. Während der Bewusstlosigkeit reagieren die Pupillen prompt, auch die Konjunktivalreflexe sind vorhanden, die Patellarreflexe gesteigert, es besteht leichter Patellarklonus. Kein Babinski, keine Krämpfe. Dauer der Bewusstlosigkeit etwa $^1/_2$ Stunde. Temperaturanstieg auf 39,2°, Puls 125.

13. 5. Pat. hat sich vom gestrigen Anfall erholt, keine Paresen. Albumen 0,9 pM. Blutdruck nach Riva-Rocci: 118 mm Hg. Sehr häufiges und heftiges Erbrechen, starke Kopfschmerzen. Affektlage: etwas apathisch. Ophthalmoskopische Untersuchung: zahlreiche fleckige und streifige Hämorrhagien in unregelmässig zerstreuter Anordnung. Papillen unscharf begrenzt, hyperämisch. Leukozyten pro cmm: 6500.

15. 5. Anlegen von Kulturen: 3 Blutplatten und 1 Bouillonkölbchen.

16. 5. Die Temperatur ist seit 2 Tagen unter 37° gesunken. Puls zwischen 90 und 110. — Heute morgen typischer urämischer Anfall mit starken klonischen Zuckungen von Gesichts- und Extremitätenmuskulatur. Dauer des Anfalles: etwa 2 Minuten. Während dieser Zeit fast vollständiges Sistieren der Atmung. Pupillen reagieren nicht auf Licht. Nachher tiefe und frequente Atmung. Herz: lautes diastolisches Geräusch über der Spitze wie früher.

18. 5. Die am 15. angelegten Blutplatten zeigen Wachstum von dem weiter unten näher zu beschreibenden Mikroorganismus.

19. 5. Fortwährendes Erbrechen. Urinmengen seit 3 Tagen durchschnittlich 700 ccm pro die. Spezifisches Gewicht 1010. Temperaturen normal. Puls zwischen 100 und 110. — Heute 2 urämische Anfälle wie am 16. Lumbalpunktion: Druck 35 cm Wasser. Liquor klar und farblos. Eiweissgehalt desselben nicht vermehrt.

20. 5. Keine Anfälle. Urinmenge 300 ccm, spezifisches Gewicht 1010.

21. 5. Anurie.

22. 5. Mehrere heftige Anfälle, dazwischen somnolenter Zustand. Infusion von 1 Liter 0,6 proz. Kochsalzlösung; dieselbe löst einen neuen heftigen urämischen Anfall aus. Urinmenge 400 ccm, spezifisches Gewicht 1010.

23. 5. In der Nacht Temperatursteigerung auf 39,2°. — Exitus.

Sektion (24. 5. 1916).

(Protokoll Nr. 278 des patholog.-anatomischen Institutes Basel, teilweise gekürzt.)

Die linke Pleura mit dem Thorax etwas verwachsen. Rechte Lunge im Bereich des Oberlappens frei. In der rechten Pleurahöhle etwa 30 ccm klarer seröser Flüssigkeit. Serosa spiegelnd. Im Herzbeutel etwa 120 ccm klarer Flüssigkeit.

Herz: gross, die Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Subepikardiales Fett ziemlich reichlich. Konsistenz des linken Herzens gut, des rechten etwas schlaff. Venöse Ostien beiderseits für 2 Finger durchgängig. Im Herzen wenig flüssiges Blut, ziemlich viel Speckhaut. Am freien Rande des grossen Mitralsegels reichlich ziemlich frische, festhaftende, verruköse Auflagerungen. Die übrigen Partien beider Segel reichlich feinkörnig belegt. Auf der Ventrikelseite des grossen Mitralsegels ein etwa 1 cm Durchmesser

haltender, rundlicher, geschwürigerBezirk, ebenfalls mit festhaftenden verrukösen Auflagerungen. Aortenklappen diffus mässig verdickt, besonders am freien Rande. In der Mitte der linken Klappe ein $1^1/_2$ cm grosses, glattrandiges Loch. Sämtliche Klappen zeigen am freien Rande feinste verruköse Auflagerungen und sind in toto ziemlich verkürzt. Trikuspidalis und Pulmonalis zart. Herzwanddicke links 11, rechts 3 mm. Myokard hellbraunrot, leicht diffus getrübt, etwas schlaff. Der rechte Vorhof und Ventrikel nicht erweitert, Trabekel und Papillarmuskeln entsprechend kräftig. Der linke Ventrikel ziemlich erweitert. Trabekel und Papillarmuskeln kräftig, Sehnenfäden diffus verdickt. Koronargefässe zart. Foramen ovale geschlossen.

Zunge: mit dickem, grauem Belag. Tonsillen ziemlich kräftig, ohne Besonderheiten. Uvula, Pharynx und Oesophagus blass. In Larynx und Trachea weisslicher Schaum. Struma nodosa des rechten Schilddrüsenlappens. Aorta thoracica zeigt in den untern Partien mässige Atheromatose.

Lungen: Gewebe überall gut lufthaltig, sehr saftreich, völlig kompressibel. In den Bronchien reichlich klare, schaumige Flüssigkeit. Die Bronchialschleimhaut blass. Bronchialdrüsen klein, anthrakotisch; ebenso die Hilusdrüsen.

Milz: vergrössert (15 : 20 : 2 cm). Pulpa hellrot, Follikel gross, zahlreich, Trabekel zart, Konsistenz mittelweich, im obern Pol ein etwa 4 cm Durchmesser haltender Infarkt, der sich vom übrigen Gewebe leicht ablösen lässt, infolge puriformer Erweichung der peripheren Partien. Der Infarkt ist hellgraurot, trüb.

Mikroskopisch: Grosse, zellreiche Follikel mit zahlreichen, ziemlich ausgedehnten, zentralen Nekrosen. Das Retikulum leicht verbreitert.

Nebennieren: ohne Besonderheiten.

Nieren: etwas vergrössert, Fettkapsel gering. Fibröse Kapsel gut abziehbar, Oberfläche glatt, blass, fleckig getrübt, mit zahlreichen, kleinsten blutigen Punkten. Das Gewebe auf Schnitt ziemlich blutarm und fleckig getrübt. Glomeruli injiziert, Zeichnung etwas verwischt. Mittlere Rindenbreite 3 mm. Das linke Nierenbecken gut bluthaltig, das rechte blasser. Konsistenz etwas schlaff, elastisch, Brüchigkeit normal.

Mikroskopisch: Besonders stark verändert sind die Glomeruli. Viele Glomeruli sind einfach fibrös, hyalin, atrophisch. Andere zeigen eine starke Kapselverdickung oder eine meist geringgradige Wucherung der Kapselepithelien. Die Tubuli contorti und die Tubuli recti sind meist gut erhalten. Vereinzelte sind atrophisch, haben ein niedriges Epithel. Das Stroma, besonders in der Rinde verbreitert, ist diffus mit Lymphozyten infiltriert. Die Lymphozyteninfiltration ist vorwiegend periglomerulär. In den Tubuli an mehreren Stellen hyaline Zylinder; geringgradige Verfettung der Schaltstücke und absteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen. Im Stroma der Rinde etwas Blutpigment. Die Blutgefässe zeigen zum grössten Teil leichte Intimaverdickung.

Magen und Darm: ohne Besonderheiten.

Leber: von mittlerer Grösse, Oberfläche glatt, das Gewebe hellbraunrot, Zeichnung stellenweise verwischt, die Zentra der Acini etwas breit, konfluierend. Peripherie überall ziemlich stark getrübt. Konsistenz elastisch. Mikroskopisch: Mässige zentrale Stauung, geringe zentrale braune Pigmentierung der Leberzellen, leichte, unregelmässig verteilte, vorwiegend zentrale Verfettung.

Pankreas: ohne Besonderheiten.

Aorta abdominalis: zeigt herdförmige Sklerose der Intima.

Mesenterialdrüsen: nicht vergrössert.

In der Harnblase: wenig trüber Urin, die Schleimhaut im Trigonum stark injiziert.

Genitalien: ohne Besonderheiten.

Hirn: Geringgradiges Oedem. Im rechten Okzipitallappen alter Erweichungsherd.

Netzhaut: Papille ohne Besonderheiten. In der Umgebung derselben zahlreiche kleine Retinalblutungen.

Anatomische Diagnose: Streptokokkensepsis. Endocarditis verrucosa recurrens. Exzentrische Herzhypertrophie. Glomerulonephritis chronica. Anämischer Milzinfarkt. Milzabszess. Follikulärer Milztumor. Lungenödem.

Der klinische Verlauf des Falles ergab also das Bild einer schleichend verlaufenden Sepsis (Sepsis lenta). Die Temperaturen hielten sich im allgemeinen zwischen 37° und 38°, waren im ganzen recht unregelmässig, oft remittierend, stiegen ausnahmsweise auf über 39° und sanken dann stets rasch wieder. Keine Schüttelfröste, keine Zeichen von Meningitis. (Liquor cerebrospinalis wasserklar, ohne vermehrten Eiweiss- oder Zellgehalt). Dagegen gleich zu Beginn unserer Beobachtung deutliche Zeichen von Endokarditis: Vergrösserung des linken Ventrikels, systolisches, präsystolisches und diastolisches Geräusch über der Mitralis, präsystolisches Schwirren, inäqualer, kleiner Puls. Ebenfalls von Anfang an chronische Nephritis, bei der es wegen Herzschwäche nicht zur Blutdrucksteigerung kam: fortwährend verminderte Harnmengen; Urin von niederem spezifischem Gewicht, mässigem Eiweissgehalt, zeitweise granulierte Zylinder, jedoch keine roten Blutkörperchen enthaltend. Harnstoffgehalt des Blutes vermehrt. Diazoreaktion leicht positiv. Typische sekundäre Anämie mit vermindertem Färbeindex, fast stets mässig erhöhte Leukozytenwerte, Gelenkschmerzen und Gelenkschwellung, Blutungen in der Retina erhärteten die Diagnose, welche dann durch den Nachweis des Erregers durch Züchtung aus dem Blute vollkommen sicher gestellt wurde. Die Nephritis führte zu ausgesprochener Urämie, welche nach mehr als 7 Monate lang dauernder Krankheit den Tod verursachte.

Die Eintrittspforte des Erregers konnte nicht ermittelt werden, da die Patientin erst nach einer Krankheitsdauer von mehreren Monaten in unsere Beobachtung trat. Ob die Eintrittspforte in der Nase zu suchen ist — Patientin hatte zu Beginn der Krankheit eine heftige Nasenblutung —, oder ob die Nasenblutung, wie Byczkowski[1]) und Schottmüller[2]) in je einem Fall beobachtet haben, bereits als Initialsymptom der Sepsis aufzufassen ist, können wir nachträglich nicht mehr entscheiden.

Das Obduktionsergebnis stimmt mit dem klinischen Verlauf überein. Die Klappenverdickungen, die verrukösen Auflagerungen verschiedenen Alters auf Mitralis- und Aortenklappe, die geschwürig veränderten und perforierten Klappenbezirke, die exzentrische Herzhypertrophie sind typisch für chronische septische Endokarditis. Die von Herrn Prof.

1) Dissertation. Greifswald 1912.

2) Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 12 und 13.

Hedinger in liebenswürdiger Weise nachuntersuchten Nieren sind in ihren mikroskopischen Veränderungen für Sepsis lenta geradezu charakteristisch. Ganze oder teilweise bindegewebige Entartung der Glomerulusschlingen, oder blosse Kapselverdickungen, periglomeruläre Leukozyteninfiltrationen, vereinzelte sekundär atrophierte Tubuli ergeben das Gesamtbild der für die „Viridanssepsis" charakteristischen Nieren. Wir werden später bei der Besprechung der einzelnen Streptokokkenarten und ihrer klinischen Erscheinungsformen noch genauer hierauf zurückkommen. Milztumor, Milzinfarkt, Lungenödem vervollständigen das Bild.

Bakteriologisches.

Die bakteriologische Untersuchung, die sowohl aus dem Blute der Lebenden, als auch aus dem Leichenblut den Erreger erkennen liess, ergab als solchen einen streptokokkenähnlichen Kokkus, dessen nähere Beschreibung wir hier folgen lassen:

Die am 15. 5. 1916 angefertigten Blutplatten [nach Schottmüller[1]) war das Verhältnis von neutralem Agar zu Blut, das der Patientin direkt aus der Vena mediana cubiti entnommen war, ungefähr gleich 5 : 2] waren am ersten und am zweiten Tag nach der Impfung steril geblieben. Am dritten Tag war auf allen Platten Wachstum zu konstatieren.

Platte 1 enthielt etwa 20 Kolonien
„ 2 „ „ 40 „
„ 3 „ 6 „

Die Kolonien waren vorwiegend im Innern des Agars gewachsen, dieselben waren im durchfallenden Lichte von etwas schmutzig gelbgrünem Farbenton mit hellerem Rand. Im aufscheinenden Licht sahen sie mehr gelbweiss aus. Sie massen etwa $^1/_2$ mm im Durchmesser, ihre Form war unregelmässig rundlich (nicht wetzsteinförmig), vereinzelte waren dreieckig oder polygonal. Alle zeigten einen grauen bis graubraunen, etwa 2 mm breiten, nicht durchsichtigen Hof. Keine Hämolyse.

Nach 6 Tagen waren die Kolonien bis 1 mm gross, einige von ihnen waren jetzt an die Oberfläche vorgestossen, dort zeigten sie rein weisses, trockenes Wachstum; sie sahen aus wie Kreidestückchen. Auch jetzt war die Form meist unregelmässig rundlich. Um die Kolonien herum ein etwa 1 mm breiter Rand. Diese Kolonien wuchsen nicht auf der Platte auf. Die Kolonien im Innern der Platte sahen jetzt dunkler aus, als nach dreitägigem Bebrüten bei 37°. Im durchfallenden Licht schienen sie in dickeren Platten schmutzig braun, in dünneren helleren eher grau. Auch jetzt war keine Hämolyse zu konstatieren. Mikroskopisch erwiesen sich diese Kolonien als aus sehr kleinen Gram-positiven Kokken bestehend. — Spätere Kolonien auf Blutagar zeigten, dass zum Wachstum eine bestimmte Menge Blut nötig ist; bei geringerem Blutzusatz zum

1) Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 20 und 21.

Agar war der Kokkus nicht zum Auskeimen zu bringen. Das Schottmüller'sche Mengenverhältnis dürfte das richtige sein.

Das ebenfalls am 15. 5. 1916 geimpfte Bouillonkölbchen war steril geblieben.

Wir impften nun von der Blutagarplatte ab auf die üblichen Nährböden und erhielten dabei folgende Resultate:

Gelatinestich bei 37°: kein Wachstum.
Neutralrotgelatine bei 37°; kein Wachstum.
Gelatine anaerob bei 37°: kein Wachstum.
Agarplatte bei 37°: kein Wachstum.
Schrägagar bei 37°: nur im Kondenswasser schwaches Wachstum.
Neutrale Bouillon bei 37°: kein Wachstum.
Trauben- und Milchzuckerbouillon bei 37°: kein Wachstum.
Alkalische Bouillon bei 37°: kein Wachstum.
Milch bei 37°: kein Wachstum.
Milch anaerob bei 37°: wird nach 3—4 Tagen Bebrütung koaguliert.
Lakmusmolke bei 37°: kein Wachstum.
Kartoffel bei 37°: kein Wachstum.

Aszitesagar schräg (4 proz. Agar zu gleichen Teilen mit Aszitesflüssigkeit vermischt) bei 37°: kleine rundliche grauweisse durchscheinende Kolonien; die einzelnen Kolonien sind stark zusammenhängend, so dass von ihnen nur schwer Material abgeimpft werden kann.

Milchzucker-Riba-Agarstich nach Massini[1]) bei 37°: nach 24 Stunden Brutschrank dem Stich entlang kaum sichtbares Angehen; nach 48 Stunden deutliches von der Einstichstelle bis zum Ende des Stiches reichendes Wachstum. Dasselbe manifestiert sich in Form von zahllosen kleinsten, rund um den Stichkanal herum angeordneten, punktförmigen, rein weissen, runden, etwas durchscheinenden Kolonien. Oberfläche des Agars frei. Die ganze Ansiedelung um den Stichkanal herum hat einen Querschnitt von etwa 3 mm.

Agarschüttelkultur (hohe Schicht) bei 37°: es zeigte sich nach 2 mal 24stündiger Bebrütung anaerobes Wachstum; die oberste Schicht des Agars, 1,5 mm breit, ohne Wachstum; in den tieferen Schichten in regelmässiger Verteilung punktförmige, runde, bis $1/2$ mm Durchmesser haltende, weissliche Kolonien ohne besondere Hof- oder Farbstoffbildung. Die einzelnen Kolonien, wie beim Aszitesagar, stark zusammenhängend, so dass sie innerhalb des Nährbodens mechanisch (z. B. mit dem Platindraht) nur in toto verschoben, nicht aber in kleinere Partikel zerlegt werden können.

Anaerobe Bouillonröhrchen (nach Roux evakuiert) bei 37°: Auch hier erzielten wir nach 24 Stunden kaum ein Wachstum. Nach 48 Stunden dagegen zeigte sich in den meisten Röhrchen eine deutliche diffuse Bouillontrübung und Bildung eines ziemlich schweren Bodensatzes, der sich wohl leicht aufschütteln, nicht aber durch Schütteln emulgieren liess. Der Bodensatz bestand aus längeren und kürzeren (0,1 — 1 cm langen) zylindrischen, durchscheinenden, fädigen Gebilden von etwa 1 mm Durchmesser mit unregelmässiger, teilweise wie abgebrochener Endbegrenzung. Neben diesen grösseren Bakterienkonglomeraten fand sich auch noch feinkörniger Bodensatz. Bei einigen der geimpften Röhrchen war erst nur Bodensatz, nach 4tagelanger Bebrütung auch Trübung zu konstatieren.

---

1) Modif. Rezept: $1\,1/2$ Liter Fleischwasser, Pepton ohne Salz, wird mit 2proz. Agar im Autoklaven gelöst, dann neutralisiert und filtriert. Dazu kommen 0,5 pCt. Riba und 0,5 pCt. Milchzucker. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1913. Bd. 2 H. 2.

Mikroskopisch hatten wir es bei Züchtung in Bouillon mit einer Reinkultur unseres Kokkus zu tun. Das Einzelindividuum war rund, sehr klein (unter 1 μ). Die Anordnung war teilweise in kurzen Ketten, teilweise in kleinen Haufen. Der grössere Teil war in Ketten angeordnet. Dieselben besassen eine Gliederzahl von 3—10 Individuen, die Teilungsachse verlief senkrecht zur Kettenachse. Schleimhüllen- oder Kapselbildung war nirgends zu konstatieren. Die Häufchen waren meist regelmässig, nach Art der Staphylokokkenhäufchen angeordnet, gewöhnlich waren 6—15 Individuen zu einem Häufchen vereinigt. Die Ausstrichpräparate liessen sich gut mit allen üblichen Anilinfarben färben, nach der Gram'schen Methode behielten sie den Farbstoff bei nicht zu intensiver Entfärbung bei. — Im hängenden Tropfen zeigten sie keine Eigenbewegung. In dieser Art der Betrachtung fielen speziell einige stäbchenförmige Individuen (auch in Ketten angeordnet) auf. Vielleicht handelte es sich dabei um Teilungsformen.

Ueber die Säurebildung in gewöhnlicher Bouillon, in Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon geben folgende Tabellen Aufschluss.

(Indem wir die $^1/_{10}$ Normallauge und unsere 7 ccm haltenden Bouillonkulturen auf 100 ccm Kulturen umrechneten, fanden wir die auf den Tabellen angegebenen Werte. Wir prüften die Quantität der gebildeten Säure durch Titration der Bouillonkulturen mit Phenolphthalein und $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge. Es wurden je 6 neutrale Bouillonröhrchen, 6 Traubenzuckerbouillonröhrchen (1 pCt.) und 6 Milchzuckerbouillonröhrchen (1 pCt.) anaerob geimpft, nach verschiedener Bebrütungsdauer geöffnet und die Säuremenge bestimmt. Daneben wurde je ein Kontrollröhrchen ungeimpft bebrütet. Von jedem zwecks Titration geöffneten Röhrchen wurden vor der Titration Reinheitsprüfungen angelegt in Bouillon aerob und Agarstich. Im Agarstich musste nach 2 mal 24 Stunden Wachstum nach der oben beschriebenen Art eintreten, das Bouillonröhrchen dagegen musste steril bleiben. Die 3 Reihen wurden mit gleicher Bouillonabkochung hergestellt und hatten einen initialen Säuregehalt von 1,071 auf 100 ccm Bouillon. Dieser Wert ist also der 0-Wert (Nullwert) der Tabellen.

Gewöhnliche Bouillon (Kontrolle steril).

Nr. des Röhrchens	Datum der Impfung	Datum der Titration	Gefundener Wert mit 7 ccm Kultur u. $^1/_{10}$ Normallauge	Umgerechnet. Wert auf 100 ccm Kultur und Normallauge minus 0-Wert	Reinheitsprüfung Bouillon aerob am 2. Tag n. d. Impfung	Reinheitsprüfung Agar-Stich am 2. Tag nach der Impfung
1	31. 5. 1916	5. 6. 1916	1,85	1,576	steril	kräftiges Wachstum in der Tiefe.
2	31. 5. 1916	6. 6. 1916	1,60	1,215	„	do.
3	31. 5. 1916	7. 6. 1916	1,75	1,429	„	do.
4	31. 5. 1916	8. 6. 1916	1,75	1,429	„	do.
5	31. 5. 1916	9. 6. 1916	1,50	1,072	„	do.
6	31. 5. 1916	10. 6. 1916	1,85	1,576	„	do.

Traubenzucker-Bouillonröhrchen (Kontrolle steril).

1	5. 6. 1916	7. 6. 1916	3,50	3,929	steril	kräftiges Wachstum in der Tiefe.
2	5. 6. 1916	8. 6. 1916	2,70	2,815	„	do.
3	5. 6. 1916	10. 6. 1916	4,30	5,072	„	steril
4	5. 6. 1916	11. 6. 1916	4,60	5,500	„	„
5	5. 6. 1916	12. 6. 1916	4,20	4,929	„	„
6	5. 6. 1916	13. 6. 1916	4,60	5,200	„	„

Milchzucker-Bouillonröhrchen (Kontrolle steril).

Nr. des Röhrchens	Datum der Impfung	Datum der Titration	Gefundener Wert mit 7 ccm Kultur u. $^1/_{10}$ Normallauge	Umgerechnet. Wert auf 100 ccm Kultur und Normallauge minus 0-Wert	Reinheitsprüfung Bouillon aerob am 2. Tag n. d. Impfung	Reinheitsprüfung Agar-Stich am 2. Tag nach der Impfung
1	5. 6. 1916	7. 6. 1916	3,10	3,357	steril	kräftiges Wachstum in der Tiefe.
2	5. 6. 1916	8. 6. 1916	2,55	2,588	„	do.
3	5. 6. 1916	10. 6. 1916	3,00	3,215	„	steril
4	5. 6. 1916	11. 6. 1916	3,20	3,500	„	„
5	5. 6. 1916	13. 6. 1916	3,10	3,357	„	„

Aus diesen Tabellen ersehen wir, dass unser Streptokokkus ein Säurebildner mittleren Grades ist, und zwar bildet er, wie vorauszusehen war, aus Zuckerbouillon mehr Säure als aus gewöhnlicher Bouillon, aus Dextrosebouillon wiederum mehr als aus Laktosebouillon. Diese Säurebildung scheint am fünften, beim Milchzuckernährboden vielleicht schon am zweiten Tag ihren Höhepunkt erreicht zu haben. Die Tabellen zeigen im weiteren, dass der Kokkus in der von ihm selbst gebildeten Säure zugrunde geht, wenn er über 5 Tage lang in einem Nährboden von über 4,0 Normalsäuregehalt pro 100 ccm Flüssigkeit belassen wird. Aus der Kontrolle lässt sich der Kokkus zu dieser Zeit noch überimpfen. Der grösste Teil der produzierten Säure wird in den beiden ersten Bebrütungstagen gebildet, während die Kultur sich entwickelt. Im weiteren, bei voll ausgewachsener Kultur, vermehrt sich der Säuregehalt nur noch langsam und unbedeutend.

Gasbildung konnten wir weder im Agarstich, noch in der zuckerhaltigen Bouillon beobachten.

In Zimmertemperatur (20—25° C) ist unser Kokkus in keinem der von ihm begünstigten Nährmedien zum Auskeimen zu bringen. Dagegen lässt er sich bei Zimmertemperatur länger lebensfähig aufbewahren als bei Bruttemperatur. Solche, in Bruttemperatur stehen gelassene Agarstichkulturen, wuchsen, nach 5 Tagen weitergeimpft, nicht mehr aus. Im Zimmer stehengelassene Kulturen dagegen blieben in einem Fall 15 Tage, in einem zweiten Fall 18 Tage am Leben. In anaerober Bouillon bleiben die Kokken auch bei 37° länger — bis zu 10 Tagen — lebensfähig, was darauf schliessen lässt, dass sie im Agarstich an Austrocknung oder an nach und nach hinzutretendem Sauerstoff zugrunde gehen.

Tierpathogenität: Bei den ersten Impfungen auf Mäuse (je 0,3 ccm Bouillonkultur subkutan und intraperitoneal) konnten wir sehr hohe Virulenz beobachten. Die Tiere waren innerhalb zweimal 24 Stunden an akuter Allgemeinsepsis ohne jegliche lokale Erscheinungen zugrunde gegangen. Ausser akutem Milztumor fand sich bei der Sektion nichts Besonderes. Milzabstriche liessen unsere Kokken in grosser Zahl mikroskopisch nachweisen. Zumeist standen sie einzeln, andere waren zu zweien oder in kurzen Ketten bis zu 5 Gliedern angeordnet. Häufchen waren hier nicht zu sehen. Im übrigen sahen sie aus wie die Kokken aus Bouillonkultur. Aus dem Herzblut der beiden Mäuse konnten wir unseren Erreger in einem Fall in Reinkultur weiterzüchten, im andern fanden wir daneben ein koliartiges Stäbchen. Bei weiteren Impfungen mit einem fünf Generationen älteren Laboratoriumstamm (geimpft wurden wiederum zwei Mäuse — 0,3 ccm Kultur subkutan und intraperitoneal —, sowie zwei Meerschweinchen — 1,0 ccm subkutan und intraperitoneal — und ein Kaninchen — 1,0 ccm intravenös —) blieben sämtliche Tiere am Leben mit Ausnahme des einen (subkutan geimpften) Meerschweinchens, das am 13. Tag nach der Impfung zugrunde gegangen war. Die Sektion ergab vergrösserte Leistendrüsen, vergrössertes Pankreas, normale Milz, Nieren und

Nebennieren, normales Herz und normale Lungen. Der Tod war hier wahrscheinlich ein zufälliger und nicht auf unsere Impfung zurückzuführen. Wir sehen, fünf künstliche Passagen haben den Stamm in der Weise alteriert, dass er seine Virulenz verloren hat. Dieses Verlorengehen der Virulenz bei Passagen ist eine bei menschenpathogenen Streptokokken sehr häufig gefundene Eigenschaft.

Zusammenfassend können wir sagen: Aerob: auf gewöhnlichen Nährböden, wie Gelatinestich, Neutralrotgelatine, Agarplatte, neutrale und alkalische Bouillon, Bouillon mit Trauben- und Milchzuckerzusatz, Milch, Lackmusmolke, Kartoffel kein Wachstum; Wachstum nur auf Aszitesagar, sowie auf bluthaltigen Nährböden, und auch hier viel besser anaerob als unter Luftzutritt. Kreideweisses Wachstum an der Oberfläche von Blutagar, einen braunen Farbstoff bildend in der Tiefe desselben. Keine Hämolysinbildung. Anaerob: gutes Wachstum im Agarstich und in Agar hoher Schicht (Schüttelkultur), in Bouillon mit und ohne Zuckerzusatz und in Milch mit Koagulation derselben. Kein Wachstum in anaerober Gelatine. Wachstum nur bei Bruttemperatur. Säurebildung mittleren Grades mit raschem Absterben in der gebildeten Säure. Keine Gasbildung. Färbbar mit allen Anilinfarben und nach Gram. Mikroskopisch: Kleine Einzelindividuen, kurze Ketten und Häufchen bildend. Tierpathogen in wechselndem Grade, je nach dem Alter des Stammes und der Disposition des Versuchstieres.

Die Streptokokken im allgemeinen. — Differentialdiagnostisches über unsern Streptokokkus gegenüber andern Sepsiserregern.

Es ist bisher in der Literatur sehr viel über Streptokokken und ihre Differenzierung geschrieben worden. Nach von Lingelsheim[1]) beschrieb Ogston als erster das Vorkommen eines Kettenkokkus als Erreger von Eiterungen. 1883 gelang es dann zuerst Fehleisen[2]) den sogen. Streptococcus „erysipelatos“ und 1884 den Streptokokkus „pyogenes“ in Reinkultur zu züchten. Durch spätere Arbeiten wurde hierauf auf die Beteiligung der Streptokokken bei den verschiedensten Erkrankungen hingewiesen. Es wurde von vielen Forschern sehr intensiv die Frage der Artgleichheit bezw. der Artverschiedenheit der Streptokokken unter sich erörtert. Es wurden auch verschiedene Einteilungsprinzipien versucht durchzuführen. So bestrebte man sich anfangs, als man sich fast ausschliesslich mit den pathogenen Streptokokken beschäftigte, eine Einteilung nach den von ihnen verursachten Krankheiten zu treffen und stellte dazu Impfversuche mit verschiedenen Stämmen und an verschiedenen Tieren an.

Koch und Petruschky[3]) verneinten eine Artverschiedenheit der menschenpathogenen Streptokokken. Sie konnten durch Verimpfung

1) Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 1903. Bd. 3.
2) Ebenda.
3) Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Krankh. Bd. 23. S. 144 u. 481.

Erysipel erzeugen. Andere Forscher waren derselben Ansicht. Dann wurde später der tierpathogene Streptococcus equi (Drusekrankheit) durch Schütz[1]) vom menschenpathogenen Streptokokkus getrennt. Mit diesem wiederum konnten andere Autoren die verschiedensten Krankheitsbilder erzeugen.

Später wurden auch im gesunden Menschen- und Tierkörper Streptokokken gefunden. Durch zahlreiche Untersuchungen, namentlich von gynäkologischer Seite, wurde die allgemeine Verbreitung der Streptokokken festgestellt. Jetzt begann man nicht nur die pathogenen Streptokokken unter sich, sondern auch die pathogenen von den saprophytischen zu trennen. Durch Verbesserung der bakteriologischen Methoden wurde zudem die Streptokokkenforschung in neue Bahnen gelenkt. Das Wachstum und Verhalten der Streptokokken auf verschiedenen Nährböden wurde zur Differenzierung herangezogen und vom morphologischen und biologischen Stundpunkte aus genauer betrachtet.

Von Lingelsheim[2]), Kurth[3]), Knorr[4]) und Pasquale[5]) sprachen sich für die Artverschiedenheit der Streptokokken aus und benutzten zur Unterscheidung der einzelnen Arten hauptsächlich ihre Art in Bouillon zu wachsen, sowie ihr mikroskopisches Aussehen. Ob in der Bouillon Trübung und Bodensatz, ob Bodensatz allein vorhanden war, ob dieser mehr körnig oder schleimig sei; ob die Ketten wenig- oder reichgliedrig seien, ob sie mehr gerade oder geschlängelt verlaufen, ob sie verfilzt seien und auch zusammengeklebte Haufen bilden, all diese Merkmale wurden mit mehr oder weniger Glück zur Unterscheidung beigezogen. Von Lingelsheim und Behring unterschieden kurz zwischen langen und kurzen Streptokokken. Nach ihnen sollte der Streptococcus brevis in der menschlichen Pathologie überhaupt fast gar keine Rolle spielen, während der Streptococcus longus an vielen Krankheitsprozessen beteiligt sei.

Viele Autoren suchten bei der Differenzierung der Streptokokken weniger nach morphologischen, als nach biologischen Unterscheidungsmerkmalen. Zahlreiche Stämme wurden geprüft auf Reduktion, Säurebildung, Milchgerinnung, Gelatineverflüssigung und das Verhalten verschiedener Stämme zu verschiedenen Nährböden (Drigalski-Conradischer Kristallviolettagar, Endoagar, Neutralrotgelatine[6]) wurde zur Verwendung beigezogen.

Aber mit all diesen Einteilungsprinzipien liess sich kein einheitliches Resultat erzielen. — Ohne Zweifel war die Einführung der Blut-

---

1) Zeitschr. fr. Veterinärkunde. 1910. Jahrg. 22. H. 8 u. 9.
2) Kolle u. Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Bd. 3.
3) Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 7.
4) Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 13.
5) Zit. nach Kolle u. Wassermann, Handb. d. path. Mikroorganismen. Bd 3.
6) Gordon, Lancet. 1905.

nährböden, namentlich des Blutagars, in die Bakteriologie der Streptokokken durch Schottmüller[1]) ein grosser Fortschritt. Das Verhalten der menschenpathogenen Streptokokken dem Blutagar gegenüber ist in der Tat ein verschiedenes, und dieser Nährboden ist wohl geeignet, die Streptokokken in verschiedene Unterarten zu teilen.

Die meisten Autoren nahmen in der Folge Schottmüller's Einteilungsprinzip an, und auf dieser Basis fussend wurden die Streptokokkenarten nun einer genaueren Prüfung namentlich in bezug auf ihre biologischen Eigenschaften unterzogen.

Die Einteilung nach diesem Prinzip geschicht in die drei nunmehr wohlbekannten menschenpathogenen Arten:

1. Streptococcus longus, seu pyogenes, seu vulgaris, seu erysipelatos.
2. Streptococcus mitior, seu viridans.
3. Streptococcus mucosus.

Der Streptococcus longus vulgaris wird besonders bei akut verlaufenden, schweren Streptokokkeninfektionen des Menschen gefunden. Er erzeugt auf Blutagar Hämolysin und bildet dadurch in der Umgebung seiner Kolonien einen breiten, hellen Hof. Blutbouillon nimmt durch sein Wachstum burgunderrote Farbe an (Methämoglobinbildung). Für Tiere ist er stets pathogen.

Der Streptococcus mitior seu viridans Schottmülleri erzeugt Krankheiten von weniger akutem, „milderem" Verlauf. (Endocarditis lenta und Sepsis lenta sind fast stets durch ihn verursacht). Er erzeugt kein Hämolysin in bluthaltigen Nährböden, verwandelt aber das Hämoglobin um seine Kolonien herum in einen grünlichen Farbstoff („viridans"). Helle Höfe werden in der Umgebung der Kolonien selten beobachtet und sind dann ganz schmal. Die grüne Farbe der Kolonien tritt sowohl auf der Oberfläche der Platte als auch im Innern derselben zutage. Die Blutbouillon wird leicht braun gefärbt. Für Tiere ist er nicht pathogen.

Der Streptococcus mucosus bildet Schleim in stark fadenziehenden Kolonien, auf Blutagar wächst er in graugrünen fetten Kolonien. Mikroskopisch zeichnet er sich durch ausgesprochene Kapselbildung aus. Nach Levy[2]) bewirkt bei ihm Zusatz von taurocholsaurem Natrium zum Nährboden Bakteriolyse, während dieses Phänomen bei Streptococcus longus und viridans nicht beobachtet wird. Dies und die Kapselbildung lassen ihn von manchen Autoren zur Gruppe der Pneumokokken rechnen.

Diese drei Arten wachsen vollkommen aerob.

Als vierte menschenpathogene Art tritt nun der obligat anaerobe Streptococcus putridus zu ihnen. Auf denselben wurde zuerst von

1) Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 20 u. 21.
2) Arch. f. patholog. Anatomie. 1907. Bd. 187.

Menge und Krönig[1]), dann von Natvig[2]) und von Schottmüller[3]) nachdrücklich aufmerksam gemacht. Nach diesen Autoren ist er als einer der wichtigsten Erreger der puerperalen Infektionen anzusehen. Morphologisch verhält er sich wie der Streptococcus longus. In Blutnährböden bildet er kein Hämolysin. Im Agarstich in der anaeroben Zone kräftiges Wachstum in 24—48 Stunden. In Agarschüttelkultur (hohe Schicht) graugelbliche zahlreiche Kolonien von Wetzsteinform. Gutes Wachstum in Indigo- und Neutralrotagar, in letzterem Aufhellung und Fluoreszenz. In bluthaltigen Nährböden bildet er Schwefelwasserstoff, der sich durch den ihm eigenen Geruch deutlich zu erkennen gibt. Daher der Name „putridus". In Blutplatten porzellanweisse Kolonien. Auch die tiefliegenden schimmern weiss durch. In Milch gutes Wachstum, ohne Gerinnung. In Zuckeragar keine Gasbildung. Nicht tierpathogen.

Kulturell sind also nunmehr durch die Einführung des Schottmüller'schen Züchtungsverfahrens auf Blutnährböden die menschenpathogenen Streptokokken in vier ziemlich scharf umschriebene Arten eingeteilt.

Ihnen entsprechen nun auch klinisch nach Jochmann[4]) (in seiner ausgezeichneten Beschreibung der septischen Erkrankungen) und anderen mehr oder weniger scharf umschriebene Krankheitsgruppen:

1. Der Streptococcus erysipelatos seu longus seu vulgaris seu haemolyticus spielt von allen Streptokokkenarten die grösste Rolle als Sepsiserreger. Ihm entsprechen die akuten Formen, die von Erysipel, von kleinen Hautläsionen, von Anginen, von Scharlach usw. ihren Ausgang nehmen, und die schwer septisch mit hohen Temperaturen, oft ohne Beteiligung einzelner Organe, mit starker Leukozytose verlaufen, oder aber durch in wenigen Tagen zum Tode führende Endocarditis ulcerosa mit ihren charakteristischen objektiven Zeichen ihren Abschluss finden. Die in unregelmässigen Intervallen auftretenden Schüttelfröste rühren von Kokkeninvasionen in die Blutbahnen her. Die Kokken lösen sich von ihrem primären Ansiedelungsherd los und bewirken durch zahlreiche, in den kleinsten Gefässen der verschiedensten Organe auftretende multiple Bakterienembolien eitrige Einschmelzung des umgebenden Gewebes und auf diese Weise multiple Abszesse. Charakteristisch sind dabei die so auftretenden Nephritiden, die sich besonders durch sehr zahlreiche im Urin auftretende Leukozyten und hohen Eiweissgehalt kundtun und sich pathologisch-anatomisch vorwiegend als abszedierende herdförmige Glome-

1) Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 3.
2) Arch. f. Gynäkol. Bd. 76. H. 3.
3) Mitteil. a. d. Grenzgebiet. f. Med. u. Chir. 1910. Bd. 21.
4) Mohr und Staehelin, Handb. d. innern Med. Bd. 1. Berlin 1911.

rulonephritiden erweisen. Die Diagnose ist bei dem charakteristischen Beginn und dem nicht zu verkennenden Verlauf, sowie bei dem leicht zu erbringenden bakteriologischen Nachweis des Erregers im Blute nicht schwer zu stellen.

Der Streptococcus mitior seu viridans verursacht fast ausschliesslich chronische Endokarditis („Endocarditis lenta") und Sepsis („Sepsis lenta"). Der Beginn ist kryptogenetisch, der Verlauf schleichend. Die Temperaturen sind relativ wenig erhöht, unregelmässig wechselnd, meist zwischen 37° und 38°, dazwischen einmal steigend bis zu 39°, oft tage- bis wochenlang normal; gegen den Schluss hin werden sie hie und da rein septisch; Schüttelfröste fehlen im allgemeinen; nur am Schluss, wenn die Temperaturen septisch geworden sind, treten sie gelegentlich in vermehrtem Masse auf. Die Leukozytenzahl ist meist etwas erhöht, sie kann aber auch normal oder vermindert sein. Die Diagnose ist meist schwierig zu stellen; man verwechselt das Krankheitsbild leicht mit anderen schleichend verlaufenden chronischen Krankheiten, z. B. mit latenter Tuberkulose, rheumatischer Endokarditis, gewissen Formen von Anämie oder „Influenza" (nach Schottmüller). Die diagnostischen Hauptmomente bilden nach Jochmann[1]) und Schottmüller[2]): die charakteristische Fieberkurve, leichte Gelenkschmerzen ohne besondere Gelenkschwellungen oder Druckempfindlichkeit, ziehende Muskelschmerzen, Geräusche am Herzen, anämisches Aussehen (sekundäre Anämie), trockener Husten, Kurzatmigkeit, Retinalblutungen, hämorrhagische Nephritis mit mässigen Eiweissmengen, sowie Blut-, Epithel- und Wachszylindern im Urin. Die typischen Symptome (Retinalblutungen, Zeichen von Herzfehler, Nephritis) werden erst in den späteren Stadien des Leidens manifest. Vor dem Auftreten derselben kann die Diagnose einzig und allein durch den positiven Ausfall der bakteriologischen Blutuntersuchung sichergestellt werden. Die Untersuchung muss bei erstmalig negativem Ausfall mehrmals ausgeführt werden und verspricht Aussicht auf Erfolg nur im fieberhaften Stadium der Krankheit. — Die Prognose ist fast immer infaust; der Tod erfolgt nach monate- bis jahrelanger Dauer mit häufigen Remissionen schliesslich an Herzinsuffizienz, Pneumonie, Gehirnblutung oder Nephritis. — Pathologisch-anatomisch finden wir in den meisten Fällen verruköse, flächenhafte (nur selten ulzeröse) Endokarditis an verschiedenen Klappen (am häufigsten an der Mitralis) und am Wandendokard und den Sehnenfäden, oder nach Deuss[3]) auch nur am Wandendokard allein, ferner sekundäre fibröse Herzmuskelentartung, multiple blande Infarkte in den

1) Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 10.
2) Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 12 u. 13.
3) Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1916. Nr. 44.

verschiedensten Organen, besonders in Milz und Nieren, nie Embolien mit eitriger Einschmelzung. Charakteristisch sind die Nierenveränderungen. Nach Löhlein[1]), Baehr[2]) und Deuss bestehen dieselben in multiplen, embolischen, nicht eitrigen Glomerulusveränderungen sehr verschiedenen Grades in einer und derselben Niere. Neben zahlreichen gesunden Glomeruli findet man zerstreut viele teilweise oder ganz bindegewebig entartete Glomeruli. Eine oder mehrere Gefässschlingen alterieren, so dass in einem und demselben Glomerulus entartete und intakte Schlingen nebeneinander liegen. Die bindegewebige Entartung der Glomerulusschlinge ist die Folge einer reaktiven proliferativen Entzündung mit geringer Leukozyteninfiltration ohne eitrige Einschmelzung der mit Kokken infarzierten Glomeruluskapillare. — Der Verlauf und pathologisch-anatomische Befund unseres Falles entspricht so ziemlich diesem Bild.

3. Der Streptococcus mucosus kommt nur selten als Sepsiserreger zur Beobachtung. Schottmüller[3]) konnte ihn bei kroupöser Pneumonie 5 mal aus dem Blute und den Organen der sämtlich ad exitum kommenden Patienten züchten. Der klinische Verlauf bot von dem Verlauf einer Pneumokokkenpneumonie mit letalem Ausgang nichts besonderes. Pathologisch-anatomisch fiel die ausgesprochen schleimige Beschaffenheit des stark fadenziehenden Exsudates auf. Da die Prognose auch bei Pneumokokkenpneumonien mit aus dem Blute züchtbarem Erreger fast immer schlecht ist, hält Schottmüller den hohen Mortalitätsprozentsatz der Mukosuspneumonie nicht für charakteristisch. — Fraenkel[4]) glaubt die Mukosuspneumonie schon makroskopisch an der Lungenschnittfläche von der Pneumokokkenpneumonie unterscheiden zu können. Er sagt: „Die frische Schnittfläche ist von einem dünnschleimigen, fadenziehenden, durchsichtigen Saft in dünner Schicht überzogen, wodurch sie wie von einem hellen Firnis bedeckt scheint. Dieser Befund markiert sich besonders deutlich, wenn man die betreffende Lunge mit einer andern, am gleichen Tag sezierten und dasselbe Stadium der Pneumonie aufweisenden Lunge vergleicht, bei welcher der entzündliche Prozess durch den Diplococcus lanceolatus verursacht war. Diese Schnittfläche zeigt im Vergleich zu der andern ein geradezu trockenes, glanzloses Aussehen". — Otten[5]) beschreibt einen schleichend verlaufenden Fall von Mukosussepsis, die sich im Anschluss an eine syphilitische Mastdarmstriktur von einer Cystopyelitis und Pelveoperitonitis aus entwickelte. Jochmann[6]) erwähnt zwei Fälle von Mukosussepsis,

1) Med. Klinik. 1910.
2) Journ. of exper. Med. 1912.
3) Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 30.
4) Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 12 u. 39.
5) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 86.
6) Mohr und Staehelin, Handb. der innern Med. 1. Auflage. Bd. 1.

die mit Meningitis einhergingen und ihren Ausgang einmal vom Mittelohr, das zweite Mal von einem Sinusempyem nahmen. — Ein charakteristischer Typus des Verlaufs, wie wir ihn oben bei Vulgaris- und Viridanssepsis skizzierten, lässt sich hier nicht aufstellen. Als Erreger einer Endokarditis finde ich den Streptococcus mucosus in der Literatur nirgends angegeben.

4. Der anaerobe Streptococcus putridus kommt fast ausschliesslich in Frage als Erreger septischer Puerperalinfektionen und verursacht sowohl die thrombophlebitische, als auch die lymphangoitische Form derselben.

Die oben gegebene Beschreibung unseres Streptokokkus zeigt deutlich, dass er mit keiner dieser 4 Arten identisch ist. Nur mit dem Streptococcus putridus könnte er in bakteriologischer Hinsicht infolge des ähnlichen Aussehens der beiden auf Schottmüllerplatten eventuell verwechselt werden. Vom Streptococcus putridus unterscheidet ihn jedoch, dass er nicht so streng anaerob wächst wie dieser, indem er auch auf der Oberfläche von Blutplatten kleine Kolonien bildet und auch auf asziteshaltigem Agar unter Luftzutritt kümmerlich wächst, dass er kein H_2S bildet und deshalb nicht stinkt, dass er in Milch nicht wächst und dass er für Tiere pathogen ist.

Schottmüller[1]) beschrieb auch einen anaeroben Staphylokokkus (Staphylococcus aerogenes) als Erreger von Puerperalinfektion, dessen Individuen teils Ketten, teils Haufen bilden, und der schwer vom Streptococcus putridus zu unterscheiden sei. Dieser Staphylokokkus könnte eventuell auch mit unserm Streptokokkus verwechselt werden. Schottmüller sagt: „Hie und da sind die (Staphylo-) Kokken in Ketten von 6—10 Gliedern nebeneinander gelagert. Bei genauerer Betrachtung sieht man, dass die Kokken in der Richtung ihres Teilungsspaltes nebeneinander gereiht sind; hierdurch unterscheiden sie sich in charakteristischer Weise von den Streptokokkenketten. Auf diese Verhältnisse muss geachtet werden, wenn man sich vor der Verwechslung von Staphylokokken und Streptokokken schützen will." Dass diese Parallelität von Ketten- und Teilungsachse bei unserem Kokkus nicht besteht, darauf wurde schon oben hingewiesen. Schottmüller erwähnt in der Arbeit im ferneren, dass bei beiden (Streptococcus putridus und Staphylococcus aerogenes) nie eine septische Endokarditis, aber immer ein schleichender, subakuter Verlauf konstatiert wurde. Die Anordung der einzelnen Glieder in Ketten, sowie das Fehlen der Gasbildung unterscheiden unsern Streptokokkus vom Staphylococcus aerogenes.

Auch mit dem Pneumokokkus und mit der Pneumokokkensepsis müssen wir uns hier kurz auseinandersetzen, indem der Fränkel-

1) Zentralbl. f. Bakter. Orig. Bd. 64.

Weichselbaum'sche Kokkus mit dem Streptokokkus verwandt ist und Uebergänge zwischen beiden Gattungen bestehen, wie der Streptococcus mucosus zeigt, der nach einigen Autoren (bestritten von Fränkel und Schottmüller) zu den Pneumokokken gerechnet wird (siehe oben). Auch unser Streptokokkus erinnert in gewisser Beziehung an den Pneumokokkus.

Der Pneumokokkus bildet mitunter ebenfalls kurze Ketten von 4 bis 6 Gliedern, färbt sich mit Anilinfarben und nach Gram, wächst aerob und anaerob, gedeiht auf serumhaltigen Nährböden besser als in den gewöhnlichen Medien, koaguliert die Milch, bildet auf Schottmüller'schem Blutagar einen dunkelgrünen Farbstoff, führt keine Hämolyse herbei, ist pathogen für Mäuse und Kaninchen. Von unserm Streptokokkus unterscheidet ihn die konstante Kapselbildung im Tierkörper, die charakteristische Kerzenflammenform der Einzelindividuen, das, wenn auch spärliche, Wachstum auf der Agaroberfläche unter Sauerstoffzutritt, die Grösse seiner Kolonien auf Blutagar (bis linsengross), die auch auf der Oberfläche des Blutagars eintretende Farbstoffbildung.

Auch der klinische Verlauf der vom Pneumokokkus verursachten Sepsisform ist ein anderer als der von unserem Streptokokkus verursachte. Der Pneumokokkensepsis geht fast stets von Pneumonie aus, verläuft foudroyant, kompliziert sich oft mit der ulzerösen Form der Endokarditis und mit purulenter Meningitis, ferner mit Ikterus, sowie mit Gelenkmetastasen und Affektionen des Verdauungskanales.

Schlussfolgerungen.

Nach dem ihm Vorstehenden Gesagten lassen sich die menschenpathogenen Streptokokken in bestimmte, gut voneinander unterscheidbare Unterarten einteilen. Die 4 Schottmüller'schen Unterarten unterscheiden sich voneinander hauptsächlich in biologischer Beziehung; jede von ihnen verursacht einen mehr oder weniger bestimmten für sie charakteristischen Krankheitsverlauf. Die Forschungen über diesen Gegenstand sind jedoch neu, noch nicht abgeschlossen. Auch heute noch stehen sich zwei Ansichten gegenüber: einerseits diejenige Schottmüller's und seiner Anhänger, welche die Artverschiedenheit der Streptokokken postuliert, andererseits diejenige von Lingelsheims, welche daran festhält, dass die Streptokokken eine einzige Art mit verschiedenen biologischen und klinischen Erscheinungsformen bilden. — Hier verdient noch eine Arbeit Steinert's[1]) der Erwähnung, in welcher der Autor der Auffassung Raum gibt, dass die klinische Erscheinungsform der Streptokokkenendokarditis und -Sepsis nicht von der Art des Er-

1) Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 37.

regers, sondern von der Beschaffenheit des infizierten Organismus abhängig sei. Er räumt dabei früher durchgemachtem Gelenkrheumatismus eine besondere Bedeutung ein. Rheumatisch infizierte Individuen bekommen nach seinen in mehreren Fällen gemachten Beobachtungen immer den Sepsis lenta-Typ, gleichgültig, ob die Infektion durch nicht hämolysierende oder durch hämolysierende Streptokokken verursacht ist, währenddem Nichtrheumatiker auch durch den Streptococcus viridans an akut verlaufender Sepsis zugrunde gehen können. Unser Fall hatte früher laut Anamnese eine Polyarthritis durchgemacht, wäre also nach dieser Auffassung bei einer Streptokokkeninfektion zum Typus der Sepsis lenta speziell disponiert gewesen. Inwieweit diese rheumatische Allergie für den Verlauf des Falles von Bedeutung war, ob derselbe ohne den frühern Gelenkrheumatismus ein anderer gewesen wäre, können wir nicht entscheiden.

Dieser, wie übrigens auch andere in der Basler Klinik beobachteten Fälle[1]) sprechen eher für die Ansicht von Schottmüller, nämlich in dem Sinne, dass es sehr wahrscheinlich verschiedene Arten von Streptokokken gibt, welche verschiedene Krankheitsbilder verursachen. Die Streptokokkenarten sind miteinander verwandt, können aber nicht ineinander übergehen. Dass es erst in jüngster Zeit gelang, einzelne Streptokokkenarten überhaupt voneinander zu halten, und dass dies zum Teil auch jetzt noch nicht ganz sicher gelingt, hat nichts Befremdendes mehr, wenn wir daran denken, dass es noch nicht so lange her ist, dass man Typhus, Paratyphus und Dysenterie bequem und einigermassen sicher voneinander differenzieren kann.

Für das Vorkommen verschiedener Arten von Streptokokken spricht ferner die Tatsache, dass den einzelnen bis jetzt bekannteren Arten doch auch bis zu einem gewissen Grade wenigstens, ein besonderes klinisches Krankheitsbild zukommt. Es ist das so zu verstehen, dass doch nach unserer und anderweitiger Erfahrung der Streptococcus viridans z. B. in der Regel nur Sepsis lenta macht und keine Erysipele oder keine akute Sepsis. Wenn auch hier wieder Ausnahmen vorkommen oder wenn sich einzelne Krankheitsbilder mit den andern decken, wenn z. B. eine Puerperalsepsis durch den Longus und Putridus hervorgerufen werden kann, oder wenn eine Sepsis lenta durch den Streptococcus viridans oder durch unseren oben beschriebenen Bazillus erzeugt werden kann, so bestehen auch hier wieder genug Analogien in der übrigen Pathologie. Ich erinnere nur an die Einheit des Krankheitsbildes, welche durch Meningokokken und Gonokokken oder durch die Syphilisspirochäten und den Tuberkelbazillus hervorgerufen werden können. Ich halte dafür, dass in diesem Sinne der von mir beschriebene

1) Vgl. die demnächst erscheinende Dissertation von von Moos.

Streptokokkus als ein von den übrigen bekannten Streptokokken verschiedener angesehen werden muss, dass er aber mit diesen grosse Verwandtschaft hat.

Zusammenfassung.

Sepsis lenta verursacht durch einen Streptokokkus. Derselbe zeichnet sich aus durch kreideweisse Farbe seiner Kolonien auf der Oberfläche des Blutagars, durch Ausbleiben des Wachstums auf Agar und in Bouillon bei aerober Züchtung, durch gutes Wachstum dagegen im Agarstich und in Bouillon unter Sauerstoffabschluss.

V.

Aus der med. Klinik zu Strassburg (Direktor: Prof. E. Meyer).

Beitrag zur Funktionsprüfung der Leber.

Von

Dr. Heinrich Schwab.

Nachdem die älteren Versuche durch Zufuhr von Kohlehydraten und Feststellung ihrer Verwertung einen Einblick in die Funktion der Leber zu erhalten keine befriedigenden Resultate ergeben hatten, hat man in neuerer Zeit sich bemüht, durch Bestimmung des Blutzuckers und seiner Veränderungen dem Ziele einer Funktionsprüfung der Leber näher zu kommen.

Baudouin, der zuerst solche Versuche ausführte und den Blutzuckergehalt vor, 1 und 2 Stunden nach Einfuhr von Traubenzucker per os (100 g) untersuchte, fand bereits bei Gesunden eine Steigerung des Blutzuckers, die nach 1 Stunde ihr Maximum erreichte, dabei sich innerhalb gewisser Grenzen hielt. Bei Leberkranken war dieser Anstieg viel stärker, so dass er hierin den Ausdruck einer Funktionsstörung der Leber sah.

Bei intravenöser Zufuhr von Traubenzucker (35 g) konnten Thannhauer und Pfitzer bei 2 Leberkranken im Gegensatz zu nicht Leberkranken eine langdauernde Steigerung des Blutzuckers feststellen.

Bang kommt auf Grund der Untersuchungen von Baudouin, Tachau, Leire zum Schluss, dass bei Leberkrankheiten der Blutzuckerwert gewöhnlich normal bleibt und dass nur sehr selten eine geringe Hyperglykämie vorkommt, dass nach Zufuhr von Traubenzucker Leberkranke ein vom Normalen abweichendes Verhalten aufweisen, indem als Ausdruck einer Störung des Zuckerstoffwechsels der Blutzucker stärker ansteigt.

Da die Zahl der von den erwähnten Autoren untersuchten Fälle noch nicht sehr beträchtlich ist, so habe ich neue Versuche hierüber angestellt, wie sich der Blutzucker bei Lebererkrankungen verhält. Für die Blutzuckerbestimmung bediente ich mich der Mikromethode von Bang. Die Patienten erhielten meistens morgens 8 Uhr, nachdem sie seit dem Vorabend nüchtern geblieben, 100 g Traubenzucker in Lösung per os. Es wurden die Werte vor, 1 Stunde, 2 Stunden und 3 Stunden nach der Zuckerzufuhr bestimmt.

Normale Fälle.

Fall 1. Pat. E., 21 Jahre alt. — Aufnahme am 24. 11. 1913 wegen Bronchitis, Hepar reicht bis zum Rippenbogen. Im Urin kein Albumen, kein Saccharum, Blutdruck 125 ccm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 27. 11. 1913: Nüchtern 0,11, nach 1 Stunde 0,11, nach 2 Stunden 0,11, nach 3 Stunden 0,11.

Fall 2. Pat. S., 60 Jahre alt. — Diagnose: Leichte Arthritis der Lendenwirbelsäule; hat früher sehr wenig getrunken. Hepar einen Querfinger unter dem Rippenbogen. Urin: weder Albumen noch Saccharum. Blutdruck 130 mm Hg.

Erste Blutzuckerbestimmung am 29. 11. 1913: Nüchtern 0,11, nach 1 Stunde 0,15, nach 2 Stunden 0,14, nach 3 Stunden 0,11.

Zweite Blutzuckerbestimmung am 5. 12. 1913: Nüchtern 0,12, nach 1 Stunde 0,15, nach 2 Stunden 0,14, nach 3 Stunden 0,12.

Fall 3. Pat. G., 50 Jahre alt. — Pat. wird am 20. 12. 1913 in die Klinik aufgenommen wegen Atemnot (Asthmaanfälle).

Klinische Diagnose: Asthma bronchiale. Leber überragt den Rippenbogen um 2—3 Querfinger, ist hart, nicht druckempfindlich. Urin: Albumen Spuren. Saccharum nicht vorhanden. Blutdruck 110 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 29. 12. 1913: Nüchtern 0,11, nach 1 Stunde 0,15, nach 2 Stunden 0,11, nach 3 Stunden 0,08.

Fall 4. Pat. L., 53 Jahre alt. — Pat. wird am 22. 12. 1913 wegen Pneumonia crouposa mit 39,2 Temperatur aufgenommeu. Seit 27. 12. ist L. entfiebert. Hepar reicht bis zum Rippenbogen. Urin: Albumen Spuren. Kein Saccharum. Blutdruck 120 mm Hg.

Erste Bluzuckerbestimmung am 2. 1. 1914: Nüchtern 0,11, nach 1 Stunde 0,19, nach 2 Stunden 0,16, nach 3 Stunden 0,13.

Zweite Blutzuckerbestimmung am 10. 1. 1914: Nüchtern 0,12, nach 1 Stunde 0,12, nach 2 Stunden 0,11, nach 3 Stunden 0,10.

Fall 5. Pat. M., 19 Jahre alt. — Pat. wird am 18. 12. wegen Schmerzen im Hals beim Schlucken aufgenommen.

Klinische Diagnose: Angina. Leber rechts bis zum Rippenbogen. Urin: Albumen Spuren. Saccharum negativ.

Erste Blutzuckerbestimmung am 7. 1. 1914: Temperatur 37°. Nüchtern 0,09, nach 1 Stunde 0,07, nach 2 Stunden 0,08, nach 3 Stunden 0,07.

Zweite Blutzuckerbestimmung am 4. 2. 1914: Temperatur 36,7°. Nüchtern 0,10, nach 1 Stunde 0,08, nach 2 Stunden 0,08, nach 3 Stunden 0,08.

Fall 6. Pat. W., 49 Jahre alt. — Pat. wird am 15. 1. 1914 zur Anfertigung eines Reichsversicherungsgutachtens aufgenommen. W. hatte 1901 einen Unfall am Kopf und Rücken erlitten. Hepar weder perkutorisch vergrössert noch palpabel. Urin: Albumen und Saccharum negativ. Blutdruck 125 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 17. 1. 1914: Nüchtern 0,09, nach 1 Stunde 0,11, nach 2 Stunden 0,08, nach 3 Stunden 0,10.

Fall 7. Pat. G., 21 Jahre alt. — Aufnahme am 15. 1. 1914 wegen Magen-Darmbeschwerden, die auf eine Erkältung zurückgeführt werden. Hepar überragt den Rippenbogen nicht. Urin: Albumen Spuren, Saccharum negativ. Blutdruck 105 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 20. 1. 1914: Nüchtern 0,09, nach 1 Stunde 0,08, nach 2 Stunden 0,08, nach 3 Stunden 0,08.

Fall 8. Pat. M., 52 Jahre alt. — Am 23. 1. 1914 Aufnahme zur Begutachtung.

Klinische Diagnose: Leichte Arteriosklerose und Gastritis anacida. Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger, ist deutlich palpabel und druckempfindlich. Urin: Albumen Spuren. Kein Saccharum. Blutdruck 120 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 24. 1. 1914: Nüchtern 0,08, nach 1 Stunde 0,11, nach 2 Stunden 0,11, nach 3 Stunden 0,09.

Fall 9. Pat. A., 53 Jahre alt. — Am 8. 1. 1914 Aufnahme wegen Engigkeit auf der Brust und Husten.

Diagnose: Bronchiektasie. Hepar reicht bis zum Rippenbogen. Urin: Albumen Spuren, kein Saccharum. Blutdruck 115 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 3. 1. 1914: Nüchtern 0,09, nach 1 Stunde 0,11, nach 2 Stunden 0,09, nach 3 Stunden 0,09.

Fall 10. Pat. H., 40 Jahre alt. — Pat. kommt am 29. 1. 1914 in die Klinik wegen Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend und Erbrechen 2 Stunden nach dem Essen.

Diagnose: Hyperchlorhydrie. Hepar rechts bis zum Rippenbogen. Urin: Albumen und Saccharum negativ. Blutdruck 120 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 31. 1. 1914: Nüchtern 0,08, nach 1 Stunde 0,09, nach 2 Stunden 0,09, nach 3 Stunden 0,09.

Fall 11. Pat. L., 17 Jahre alt. — Am 12. 3. Aufnahme in die Klinik wegen Schmerzen im Kreuz links; dieselben strahlen von hier in den Unterleib und in die Inguinalgegend.

Klinische Diagnose: Pyelitis. Hepar reicht bis zum Rippenbogen. Urin enthält kein Eiweiss, keinen Zucker. Blutdruck 110 mm Hg. Temperatur 37°.

Blutzuckerbestimmung am 1. 4. 1914: Nüchtern 0,08, nach 1 Stunde 0,08, nach 2 Stunden 0,09, nach 3 Stunden 0,08.

Es folgen drei Fälle mit erhöhtem Blutdruck.

Fall 12. Pat. W., 55 Jahre alt, Pat. wird am 5. 12. 1913 aufgenommen wegen Stechen in der Brust beim Atmen.

Diagnose: Arteriosklerose, Emphysem, chron. Bronchitis. Hepar schneidet mit Rippenbogen ab, ist nicht palpabel. Urin: Albumen Spuren. Saccharum negativ. Blutdruck 150 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 31. 12. 1913. Nüchtern 0,16, nach 1 Stunde 0,24, nach 2 Stunden 0,14, nach 3 Stunden 0,16.

Fall 13. Pat. H., 51 Jahre alt. — Pat. kommt am 22. 1. 1914 zur Begutachtung.

Klinische Diagnose: Arteriosklerose. Hepar: nicht vergrössert. Urin: Albumen Spuren, Saccharum negativ. Blutdruck 155 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 23. 1. 1914: Nüchtern 0,08, nach 1 Stunde 0,08, nach 2 Stunden 0,07, nach 3 Stunden 0,07.

Fall 14. Pat. G., 68 Jahre alt. — G. kommt am 8. 12. 1913 in die Klinik wegen Rheumatismus in den Beinen.

Diagnose: Arteriosklerose, Emphysem. Hepar: schneidet mit dem Rippenbogen ab, nicht palpabel. Urin: Albumen, Saccharum negativ. Blutdruck 155mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 30. 12. 1913, 12 Tage nach behobener Herzinsuffizienz: Nüchtern 0,10, nach 1 Stunde 0,23, nach 2 Stunden 0,14, nach 3 Stunden 0,15.

Nachdem ich so eine Reihe von Patienten, die keine Erkrankung der Leber oder des Stoffwechsels aufwiesen, untersucht hatte, wurde das gleiche Verfahren bei Leberkranken angewendet.

Fall 1. (Leberzirrhose). Pat. F., 51 Jahre alt. — Pat. kommt 5. 2. 1914 in die Klinik wegen Kurzatmigkeit, Stechen im Leib, schweren Beinen, und Husten. Im November 1913 soll ihm Blut aus Mund und Nase geflossen sein. Im Anschluss daran hatte er immer Blut im Auswurf. In letzter Zeit merkte er besonders des Abends Anschwellen seiner Beine. Auch fiel seinen Bekannten das gelbliche Aussehen auf. Alkoholverbrauch täglich $1^1/_2$ Liter Most, 3 Trinkgläser Branntwein, 1 Flasche Bier.

Status: Haut von deutlich gelblicher Farbe, Konjunktiven subikterisch. Leichtes Oedem beider Beine. Schleimiger Auswurf mit Blutbeimengungen. Hepar: deutlich palpabel, hart und leicht höckerig, überragt um 3 Querfinger den Rippenbogen in der Parasternallinie heraus; auf Druck schmerzhaft. Der Rand verdickt. Blutdruck 100 mm Hg. Urin: weder Eiweiss noch Zucker. Urobilin sehr reichlich, Bilirubin positiv.

Röntgenaufnahme: Verdrängung des Magens nach links durch Leber.

Am 9. 8. 1915 erhält Pat. 50 g Traubenzucker per os. Nach 2 Stunden eine ganz schwache positive Zuckerprobe. Die späteren Proben negativ.

F. wird immer mehr ikterisch. Seit 8. 4. 1915 ist Leib hart gebläht und erhebt sich über das Thoraxniveau. Dämpfung in den unteren und seitlichen Partien. Verschwinden der Dämpfung bei Lagewechsel. Es besteht geringgradiger Aszites.

16. 4. Exitus letalis.

Autoptischer Befund: Hochgradige Leberzirrhose. Ulcus duodeni. Braune Induration des Pankreas. Geringe Bronchitis.

Blutzuckerbestimmung am 5. 2. 1914: Nüchtern 0,09, nach 1 Stunde 0,11. nach 2 Stunden 0,09, nach 3 Stunden 0,08.

Fall 2 (Leberzirrhose). Pat. K., 62 Jahre alt. — Pat. kommt am 14. 2. 1914 in die Klinik wegen Spannen im Leib und Husten. Seit 3 Monaten ist der Leib angeschwollen, auch hat er wenig Urin. Die Beine sind ebenfalls angeschwollen. Pat. hat öfters Diarrhöen. Alkoholabusus: 5 Liter Wein, mehrere Glas Schnaps, auch Bier.

Status: Die Haut ist am ganzen Körper deutlich gelblich gefärbt. Die Gesichtsfarbe ist graugelb. Auf Brust und Rücken zahlreiche Naevi vasculosi und pigmentosi. Oedem beider Beine. Abdomen: stark aufgetrieben, deutliche Venenzeichnungen. Beim Anschlagen ist deutliche Fluktuation zu hören. Es besteht deutliche Dämpfung im unteren Teil des Abdomens. Hepar und Lien nicht palpabel infolge Aszites. Blutdruck 120 mm Hg. Urin: Urobilin und Bilirubin positiv.

17. 2. Entleerung von 6 Litnr hellgelber Flüssigkeit aus dem Abdomen durch Punktion.

18. 2. abermalige Entleerung von $5^1/_2$ Liter.

30. 3. bei der Punktion werden 9 Liter abgelassen. Hepar ist bis zu 4 Querfinger über dem Rippenbogen perkutierbar und ist als Resistenz fühlbar. Es werden noch einmal 9 Liter und zweimal 8 Liter abgelassen.

Am 15. 4. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Hepar hart granuliert, atrophisch, deutliche Bindegewebszeichnung im Innern. Pankreas hart. Milz weiss bedeckt, Zuckergussmilz.

Erste Blutzuckerbestimmung am 9. 3. 1914: Nüchtern 0,10, nach 1 Stunde 0,10, nach 2 Stunden 0,09, nach 3 Stunden 0,08.

Zweite Butzuckerbestimmung am 3. 4. 1914: Nüchtern 0,12, nach 1 Stunde 0,12, nach 2 Stunden 0,10, nach 3 Stunden 0,10.

Fall 3 (alte Leberzirrhose). — Pat. ist 45 Jahre alt. Im Alter von 25 Jahren ist M. plötzlich gelb geworden. Nach 3 Tagen war Gelbfärbung verschwunden. Im Juni 1911 hatte Pat. eine geschwollene Leber. Auf Druck war dieselbe schmerzhaft. Keine Gelbfärbung; nach einer mehrwöchigen Kur nahm Pat. die Arbeit wieder auf. M.

kommt am 9. 4. 1914 in die Klinik wegen einer Ischias. Pat. hat stes viel Alkohol zu sich genommen.

Status: Hautfarbe subikterisch. Abdomen aufgetrieben, keine Druckpunkte. Leber: Den Rippenbogen überragend, von gewöhnlicher Konsistenz. Urin: Kein Hydrobilirubin. Blutdruck 100 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung am 11. 4. 1914: Nüchtern 0,07, nach 1 Stunde 0,13, nach 2 Stunden 0,16, nach 3 Stunden 0,07.

Fall 4 (Stauungsleber). — Pat. R., 39 Jahre alt. Frühere Krankheiten: 1907 Schlaganfall, linke Körperhälfte gelähmt. Es trat vollständige Heilung ein. 1908 zweiter Anfall, auch links, ausserdem „Leberentzündung". Pat. hat sich dann wieder erholt. 1914 Atemnot und Schwellung beider Beine. Pat. kommt wegen dieser Beschwerden am 20. 4. in die Klinik. Alkoholgenuss mässig.

Befund: Hautfarbe normal. Sichtbare Schleimhäute zyanotisch. Kor.: Nach beiden Seiten vergrössert, an der Spitze und über dem Sternum ein diastol. Geräusch. Abdomen: aufgetrieben; in den unteren Partien Dämpfung, keine Druckempfindlichkeit. Hepar: reicht bis Nabelhöhe, ist palpatorisch hart, nicht druckempfindlich. Blutdruck 135 mm Hg. Urin: Menge in 24 Stunden 400 ccm. Albumen positiv, Saccharum negativ.

Unter verringerter Flüssigkeitszufuhr haben Oedeme und Aszites abgenommen. Das diastolische Geräusch ist über der Aorta am deutlichsten. Venen am Hals deutlich geschwollen. Die Leber ist etwas kleiner geworden, auch haben Oedeme an Beinen abgenommen.

Am 22. 5. 1914 Entlassung mit folgendem Befund: Hepar gross, hart, stark 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Kein Aszites. Oedem der Beine.

Blutzuckerbestimmung am 1. 5. 1914: Nüchtern 0,13, nach 1 Stunde 0,16, nach 2 Stunden 0,11, nach 3 Stunden 0,08.

Fall 5 (Leberzirrhose). — Pat. M., 53 Jahre alt. Seit 5 Jahren hat Pat. keinen Appetit, auch er hat öfters dünnen Stuhlgang. Auch häufiges Erbrechen schleimiger Massen am Morgen. In den letzten 4 Monaten ist der Leib allmählich dicker geworden. Seit 8 Tagen auch die Beine. Pat. war nie gelb. Aufnahme in die Klinik am 18. Mai 1914. Alkoholgenuss: 2—3 Liter Wein, $^1/_2$ Liter Bier, auch Schnaps.

Befund: Haut blass, Skleren subikterisch. Abdomen: überragt stark das Niveau des Rippenbogens. Bauchdecken stark gespannt. Auf der Höhe des Abdomens Tympanie, in den tiefen Partien Dämpfung, die bei Lagewechsel sich ändert. Hepar: überragt um 3 Querfinger den Rippenbogen, etwas derb und höckerig, wenig Druckempfindlichkeit, ziemlich resistent. Urin: Spuren von Albumen. Urobilinogen schwach positiv. Urobilin negativ. Durch Punktion wurden aus dem Abdomen 6—7 Liter Flüssigkeit abgelassen. Blutdruck 125 mm Hg.

Blutzuckerbestimmung: Nüchtern 0,09, nach 1 Stunde 0,15, nach 2 Stunden 0,15, nach 3 Stunden 0,15.

Fall 6 (Leberzirrhose). — Pat. B., 44 Jahre alt. Im April 1911 bemerkte B., dass er mit dem Stuhl 1 Esslöffel rotes Blut entleert hatte. Seitdem fühlte er sich matt. Am 12. 6. Atemnot und Herzklopfen, auch Durchfall und Darmblutungen. Deshalb lässt sich Pat. in die Klinik aufnehmen. Alkohol: 7—8 Liter Wein täglich, auch Bier.

Befund vom 12. 6. 1911: Abdomen weich, gleichmässig vorgewölbt, geringer Aszites. Hepar: Perkutorisch 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, man fühlt den unteren harten Rand (stumpf) 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Oberfläche höckerig. Urin: Albumen negativ, Urobilinogen negativ. Blutdruck 100 mm Hg. Die Darmblutungen haben aufgehört, die Diurese geht in die Höhe. Die Aszites ist ganz geschwunden. Leber ist unverändert. Pat. wird entlassen, bleibt aber in ambulanter Behandlung.

Blutzuckerbestimmung am 27. 6. 1914. Leber: Befund unveränderlich. Nüchtern 0,10, nach 1 Stunde 0,13, nach 2 Stunden 0,10, nach 3 Stunden 0,10.

Fall 7 (Leberzirrhose). — Pat. S., 34 Jahre alt. Pat. war früher nie krank gewesen. Am 21. März bekam er plötzlich so starkes Nasenbluten, dass er zum Arzt gehen musste. Dieser sagte unter anderm, dass S. leberkrank sei. Er war damals nicht sonderlich gelb gewesen, hatte auch nicht bemerkt, dass die Leber geschwollen war. Da die Leber weiter anschwoll, Aufnahme in die Klinik, am 18. 1914. Kein Alkoholabusus.

Befund: Haut subikterisch, ebenso Skleren. Kein Durchfall, keine Hämorrhoiden. Abdomen: nicht aufgetrieben; keine Druckpunkte. Hepar: stark vergrössert. Leberrand 2 Querfinger unterhalb des Nabels von prallelastischer Konsistenz, wenig druckempfindlich. Oberfläche glatt. Rand scharf. Milz deutlich vergrössert. Blutdruck 120 mm Hg. Urin: Albumen negativ, Urobilin und Urobilinogen positiv.

20. 7. Funktionsprüfung der Leber mit Lävulose, gibt für Zirrhose positiven Befund. Auch die Menge des Blutzuckers ist vermehrt. Es werden 100 g Lävulose verabreicht, darauf war nach 2—4 Stunden die Probe nach Seliwanoff positiv und zwar wurde 0,2 pCt. Lävulose ausgeschieden.

Blutzuckerbestimmung am 19. Juli 1914: Nüchtern 0,08, nach 1 Stunde 0,15, nach 2 Stunden 0,08, nach 3 Stunden 0,07.

Fall 8 (Leberzirrhose). — Pat. W., 47 Jahre alt. Jetzige Krankheit: Im März 1912 hatte Pat. geschwollene Beine. Zu gleicher Zeit bestanden Schmerzen in der rechten Seite, auch war der Leib angeschwollen. W. wurde poliklinisch behandelt und eine Punktion des Aszites vorgenommen, die $1^1/_2$ Liter Flüssigkeit ergab. Pat. kommt am 13. November 1913 in die Klinik wegen Appetitmangel, Schmerzen in den Beinen und Atemnot.

Befund: Hautfarbe schwach ikterisch, geringes Oedem beider Beine. Skleren subikterisch. Abdomen deutlich vorgewölbt, weich, keine Druckempfindlichkeit. In den abhängigen Partien Dämpfung. Deutliche Fluktuation. Hepar: überragt um Handbreite den Rippenbogen, hart, nicht druckempfindlich. Starke Pulsation, kein positiver Leberpuls. Milz palpabel. Urin: Albumen positiv. Blutdruck 110 mm Hg.

Am 16. und 18. 12. Punktion des Abdomens. Es wurden nur wenige Kubik- einer klaren, gelben Flüssigkeit gewonnen.

Am 3. 1. kein Aszites, kein Oedem, geringe sublkterische Verfärbung der Skleren. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Entlassung.

Blutzuckerbestimmung am 25. 12. 1913: Nüchtern 0,12, nach 1 Stunde 0,20, nach 2 Stunden 0,19, nach 3 Stunden 0,12.

Fall 9 (Icterus catarrhalis). — Pat. W., 16 Jahre alt. W. kommt wegen Ikterus am 23. Juni 1914 in die Klinik.

Befund: Pat. ist am ganzen Körper zitrongelb. Skleren und Konjunktiven stark ikterisch. Abdomen leicht eingesunken, nirgends druckempfindlich. Albumen: negativ, Urobilin positiv.

Blutzuckerbestimmung: am 28. Juli 1914: Nüchtern 0,11, nach 1 Stunde 0,17, nach 2 Stunden 0,13, nach 3 Stunden 0,08.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich folgendes: Wie die meisten andern Autoren habe auch ich eine deutliche Erhöhung des Blutzuckers nach Zufuhr von Traubenzucker beim gesunden Menschen gefunden. (Fall 2, 3, 4).

Die Steigerung ist in der ersten Stunde am höchsten und kann zuweilen ziemlich beträchtlich sein (von 0,11 bis 0,15 pCt.), ohne dass

eine Störung irgend eines für den Zuckerstoffwechsel in Betracht kommenden Organes wahrscheinlich wäre. In einem Falle von abgelaufener Pneumonie beobachtete ich die sehr beträchtliche Steigerung von 0,11 pCt. auf 0,19 pCt., die dann über 0,16 auf 0,13 zurückging. Die Ursache dieses recht beträchtlichen Anstieges war nicht mit Sicherheit festzustellen. Zur Zeit der Untersuchung war der Kranke schon seit 7 Tagen entfiebert; man hätte nach der Krisis eher normale, niedrige Werte annehmen sollen. Es war auch nicht möglich, diese Steigerung auf asphyktische Zustände, die mit Erhöhung des Blutzuckers einhergehen, zurückzuführen. (Leire, Hollinger). 8 Tage später fehlte jeder Anstieg, so dass die Möglichkeit besteht, dass das bei der ersten Untersuchung gewonnene Resultat auf die durchgemachte Infektion zu beziehen ist.

Fall 2 mit der beträchtlichen Steigerung von 0,16 bis 0,24 möchte ich ganz beiseite stellen. Schon der Ausgangswert war sehr hoch und auch der Wert am Ende des Versuches blieb in gleicher Höhe.

Eine Erklärung für den hohen Ausgangswert könnte man in der bei den Kranken vorhandenen Blutdrucksteigerung erblicken, die oft mit Hyperglykämie einhergeht. Einwandfrei ist diese Deutungsmöglichkeit nicht, da auch bei sehr starken Blutdruckerhöhungen ein Fehlen der Steigerung des Blutzuckers beobachtet worden ist. Dass eine latente Form von Diabetes vorlag, ist möglich; irgendwelche sonstige klinische Zeichen dafür waren jedoch nicht vorhanden.

In Fall 14 ist die Steigerung (von 0,10 auf 0,23) recht beträchtlich. Der Ausgangswert ist normal, trotzdem der Blutdruck leicht erhöht ist. Ich halte es für unwahrscheinlich, dass diese alimentäre Hyperglykämie auf die mässige Blutdrucksteigerung zurückzuführen ist. Möglicherweise ist die Arteriosklerose und die durch sie bedingte Schädigung des Organes als Ursache dieses Verhaltens anzusehen. Irgendwelche Symptome einer Pankreas- oder Nierenaffektion waren nicht nachweisbar.

In einer Anzahl anderer Fälle bleibt das Ansteigen des Blutzuckers aus. Es bleiben die Werte entweder ganz unverändert oder sie steigen kaum an; zuweilen sind sie bereits in einer Stunde etwas niedriger als vorher.

Ganz einheitlich sind die Verhältnisse demnach beim normalen Menschen nicht. Es erklärt sich so der Widerspruch in den Angaben der Autoren, indem die einen eine Steigerung fanden, andere hingegen sie vermissten.

Betrachten wir nun das Ergebnis bei Leberkrankheiten, so finden wir auch hier keineswegs ein einheitliches Verhalten. Beginnen wir mit den zwei Fällen von schwerster, auch autoptisch sichergestellter Zirrhose (Fall 1 und 2), so sehen wir, dass der Ausgangswert des Blutzuckers keineswegs abnorm hoch ist, er kann für die Bang'sche Bestimmung als normal gelten. Nach Zufuhr von Glykose ist die Zunahme des Blut-

zuckers im ersten Fall sehr gering, nicht erheblicher als bei normalen, beim zweiten Kranken bleibt ein Anstieg überhaupt aus.

In den weiteren Fällen von Leberkranken ist der Anstieg bei den Patienten 3, 5, 7, 8 besonders ausgeprägt.

Im Fall 3 bleibt die Glykämie auch lange bestehen. Trotz Fehlens des autoptischen Befundes kann mit Sicherheit angenommen werden, dass es sich hier um eine atrophische Leberzirrhose gehandelt hat.

Im Fall 4 haben wir ein gewissermassen normales Ansteigen des Blutzuckers nach Zuckereinnahme, wie wir es bei Gesunden beobachtet haben.

Einen beträchtlichen Anstieg sehen wir im Fall 5, der sich vom Anfangswert 0,09 auf 0,15 erhebt und auch nach 3 Stunden nicht geringer geworden ist. Falls man mit Baudouin annehmen will, dass durch zirrhotische Veränderungen eine Insuffizienz der Leber für Kohlehydrate hervorgerufen werde, so würde dieser Fall den Forderungen B.'s entsprechen.

Wir haben hier ein verzögertes Absinken des Blutzuckerspiegels nach 3 Stunden.

Im Fall 6 handelt es sich um eine wenn auch nicht autoptisch, so doch diagnostisch sichergestellte Zirrhose. Patient war während 3 Jahren unter ständiger klinischer Kontrolle. Trotzdem haben wir eine kaum nennenswerte Erhöhung des Blutzuckergehalts nach Zuckerzufuhr.

Die zweitgrösste Steigerung ist im Fall 7 zu beobachten; es lag eine Zirrhose wahrscheinlich luetischer Natur vor. Den grössten Anstieg bot der Fall 8, wo es sich um eine atrophische Zirrhose handelt. Das Niveau des Blutzuckers hob sich von 0,12 auf 0,20 um über 0,14 auf 0,12 zurückzugehen.

Ziemlich beträchtlich ist der Anstieg im Fall 9. Der Kranke litt an einem katarrhalischen Ikterus. Eine Nachprüfung nach Abklingen des Ikterus wäre hier interessant gewesen. Könnte man die Steigerung der Blutzuckerwerte als Ausdruck einer Leberstörung ansehen, so müsste auch beim Ikterus eine solche Störung angenommen werden, wie ja viele Autoren die Ursache dieser Erkrankung in einer Störung der Tätigkeit der Leberzellen selbst sehen.

Aber es frägt sich zuerst, ob derartige Schlüsse auf die Funktion der Leberzellen aus dem Verhalten des Blutzuckers gezogen werden können. Im Fall 1 und 2, wo hochgradige Veränderungen der Leber vorhanden waren, die zum Exitus führten, fehlt jeglicher Anstieg, und das Verhalten ist ganz ähnlich wie bei Normalen.

Bei anderen Fällen von Leberzirrhose sehen wir ein solches Ansteigen am stärksten im Fall 8.

In wieder anderen Fällen übersteigen die Erhöhungen die als normal zu betrachtenden Werte nicht. Alles das weist darauf hin, dass neben der Störung der Leberfunktion für die Steigerung des Blutzuckers nach

Traubenzuckerzufuhr noch andere Momente mitspielen müssen, so dass wir noch keineswegs berechtigt sind, mit irgendwelcher Sicherheit aus dem Verhalten des Blutzuckers auf krankhafte Tätigkeit der Leberfunktion Schlüsse zu ziehen.

Nachtrag.

Nach Abschluss dieser Arbeit finde ich in einer Veröffentlichung von Sterling über universelle Alopezie nervösen und pluriglandulären Ursprungs (Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 34, H. 1—2) Symptome geschildert, die denen meines Falles 1 und 2 analog sind. St. berichtet über Fälle von akutem Ausfall aller Kopf- und Rumpfhaare; dabei gelbliche Hautverfärbung „wie bei Chinesen" (sicher kein Ikterus), Schweisse, Anschwellung der Brüste, kardiale und vasomotorische Ataxie; dabei kann auch sexuelle Minderwertigkeit bestehen; Beginn bisweilen in der Pubertät. Sterling schliesst auf eine pluriglanduläre Störung.

Die Aehnlichkeit mancher Hauptsymptome mit denen meines Falles 1 und 2 ist auffallend: die chinesenartige Gelbfärbung der Haut mit kardialen und vasomotorischen Störungen und der sexuellen Minderwertigkeit findet sich in meinem Fall 1; ob in Sterling's Fällen eine Xanthose vorlag, entzieht sich der Beurteilung. Mein Fall 2 ähnelt denen St.'s in seinem Verlust der Kopf- und Körperhaare, der sexuellen Insuffizienz und den mannigfachen kardio-vaskulären Erscheinungen; seine Hautverfärbung dagegen müssten wir auf einen familiären Ikterus beziehen.

Sterling's Mitteilungen bestätigen jedenfalls meine Bemerkungen über die bisher noch lange nicht erschöpfte Vielgestaltigkeit der „pluriglandulären Insuffizienz" auch nach der Seite der Hautverfärbung und der Alopezie.

Dass übrigens die akute, totale Alopezie des Kopfes und Körpers nicht immer mit pluriglandulären Symptomen zu verlaufen braucht, ist bekannt. Ein Fall (35 jähriger Soldat, akuter völliger Verlust sämtlicher Kopf- und Körperhaare binnen weniger Wochen nach schwerem Verschüttungstrauma ohne Verwundung), den ich im Binger Res.-Lazarett untersuchte, hatte keinerlei Störungen, wie sie Sterling schildert.

VI.

Aus der medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen
(Vorstand: Prof. Dr. Otfried Müller).

Zwei Fälle von familiärem hämolytischem Ikterus ohne typische Veränderung des Blutes.

Von

Dr. Meta Holland,
Assistenzärztin der med. Klinik.

Seitdem im Jahre 1900 Minkowski[1]) auf dem Kongress für innere Medizin auf ein Krankheitsbild aufmerksam gemacht hat, das mit kongenitalem Ikterus, Milztumor und Ablagerung von Eisen in den Nieren einherzugehen pflegt, ist diesen Formen von familiärem Ikterus in der Folgezeit mehr Aufmerksamkeit geschenkt worden, ohne dass bei der grösseren Anzahl publizierter Fälle (über 40) eine Kongruenz klinischer Symptome und hämatologischer Befunde ein einheitliches Bild ergeben hätten, das sich über den schwachen Boden einer symptomatischen Auffassung erhöbe, geschweige denn, dass in der Pathogenese eine einheitliche Auffassung sich durchgesetzt hätte. Vielmehr hat das ursprünglich scharf begrenzte Krankheitsbild immer undeutlichere Umrisse gewonnen durch die Inkonstanz nnd Variabilität der beschriebenen Symptome, und hinsichtlich der Aetiologie der geschilderten Krankheitssymptome ist die Auffassung heute noch sehr geteilt. Wenn Minkowski-Chauffard den Milztumor als das primäre Agens annehmen und den Ikterus als Folgeerscheinung der übermässig hämolytischen Tätigkeit der Milz zu erklären versuchen, war nach Auffassung der Widalschule[2]) die Bluterkrankung das primäre Movens und der Ikterus als hämatogen zu betrachten. Ihnen zufolge sollen die wenig widerstandsfähigen roten Blutkörperchen in der Blutbahn zerfallen und aus dem frei werdenden Hämoglobin Gallenfarbstoff entstehen, eine Auffassung, die von den meisten Klinikern heute übereinstimmend abgelehnt wird, nachdem Minkowski, Naunyn und andere durch grundlegende Arbeiten den veralteten Begriff des hämatogenen Ikterus widerlegt und wohl ganz beseitigt haben.

---

1) Minkowski, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1900.

2) Zit. nach Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. 1912; u. Maliva, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 4. S. 154.

Dass die Aetiologie dieser Erkrankung, die unter dem Namen Minkowski-Chauffard'sche Krankheit oder kongenitaler (familiärer) hämolytischer Ikterus (= chronischer acholurischer Ikterus mit chronischer Splenomegalie) bekannt ist, mit dem hämatopoetischen System in Zusammenhang steht, ist eine feststehende Tatsache, umstritten jedoch die Frage, ob in der Bluterkrankung die Ursache der Milzvergrösserung, oder in der Milz das primär erkrankte Organ zu sehen ist. Nach ersterer Auffassung[1]) soll die osmotische Resistenzverminderung der Erythrozyten zu einem zeitweilig stärkeren Untergang dieser Zellen in der Blutbahn und damit sekundär zu einer erhöhten Einfuhr und Retention in der Milz führen, während die Vertreter der lienalen Genese[2]), sich auf die globulizide Tätigkeit der Milz berufend, die Hauptstütze ihrer Theorie in einer nach Splenektomie erfolgten definitiven Heilung des sogenannten hämolytischen Ikterus finden.

Dass die Hämolyse und Blutveränderung allein nicht über die Zugehörigkeit zu dem Symptomenkomplex chronischer acholurischer Ikterus mit Urobilinurie und Milztumor und seinem chronisch gutartigen Verlauf entscheiden kann, geht aus dem kasuistischen Material hervor. Nach in der Literatur publizierten Fällen[3]) kann die Verminderung der osmotischen Resistenz bei sonst ganz typischen Krankheitsbildern fehlen, das Blutbild überhaupt keine Veränderung aufweisen, so dass die Annahme des Ausgangs von einem ausserhalb der Blutbahn selbst liegenden Organ an Beweiskraft gewinnt.

Ob es sich in solchen Fällen um ein gesetzmässiges Nacheinander der klinischen Manifestationen handelt, kann von vornherein nicht mit absoluter Sicherheit behauptet werden, dürfte aber wohl auf Grund von Publikationen über die Minkowski-Chauffard'sche Krankheit, bei denen erst nach jahrelangem Bestehen der charakteristische Blutbefund erhoben wurde, vermutet werden[4]). Dadurch gewännen die Vertreter der lienalen Genese hinwiederum eine wertvolle Stütze ihrer Theorie.

Als kasuistischen Beitrag zu dieser Hypothese sind wir in der Lage, 2 Fälle von kongenitalem acholurischem Ikterus zu veröffentlichen, die zur Zeit eines für diese Erkrankung typischen Blutbefundes vollständig entbehren.

Fall 1. K. A., Schlosser, 46 Jahre alt. — Die Mutter hat an Gelbsucht gelitten, die periodisch auftrat, besonders in kalter Jahreszeit, sie aber in der Ausübung ihres

---

1) Benjamin und Sluka, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Baumgarten, Württ. med. Korresp.-Blatt. 1916. Nr. 20.

2) Naegeli, Lehrbuch der morphologischen Hämatologie. 1902: und Württ. med. Korresp.-Blatt. 1916. Nr. 20. Kranhals, Arch. für klin. Med. 1904. Bd. 81. Micheli, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 36.

3) Lommel, Verhandl. des Deutschen Kongr. für innere Med. 1913.

4) Hanssen, O., Nord. Tidskr f. Terapi. 1913. Bd. 12. E. 2. S. 79—82. Zit. nach Zentralbl. f. d. ges. innere Med. Bd. 9.

Berufes als Kassendienerin nicht hinderte. Das Leiden sei chronisch gewesen, ob es angeboren war, weiss Patient nicht. Er selbst habe sie nicht anders als mit Gelbsucht behaftet gekannt. Bei dem Patienten trat die erste Gelbsucht im Jahre 1907 auf, habe damals 13 Wochen angehalten in extremer Stärke, wie er sie nie wieder beobachtet habe. Eine gelbe Hautfarbe habe er seit seiner Geburt. Seit 1907 habe er noch 2—3 Rückfälle gehabt, 1910, 1916 und jetzt vor der Anfnahme in die Klinik im Februar 1917. Auch gibt er an, dass bei jeder körperlichen Verletzung oder geringem Unwohlsein die Gelbfärbung verstärkt, aber nur vorübergehend auftrete bei vorausgegangener mässiger Temperaturerhöhung. Im Winter und bei kalter Witterung nehme die Gelbfärbung ebenfalls zu. Eine grosse Milz habe Patient immer gehabt, habe ihm aber keine Beschwerden verursacht. Wann die Milzschwellung zum erstenmal beobachtet worden ist, kann er nicht angeben. Seine jetzige Erkrankung begann am 3. 1. 1917 angeblich nach einer Erkältung mit eintretendem mässigem Fieber und dem Gefühl des Unbehagens. Dabei sei dann die Gelbsucht wieder stark aufgetreten. An Hautjucken hat er nie gelitten, Schweisse beständen nicht. In letzter Zeit habe er um 13 Pfund an Gewicht abgenommen. Infectio venerea negatur, Nikotin- und Alkohol-Abusus ebenfalls. Der Stuhl sei regelmässig und sehe nicht lehmfarben aus, die Entleerungen erfolgen täglich. Der Urin sehe stets dunkelbraun aus, das Wasserlassen sei ohne Beschwerden.

Als Kind habe er Masern und Scharlach durchgemacht und 1904 gastrisches Fieber. Sonst sei er stets gesund gewesen. Jetzt fühlt er sich völlig gesund.

Patient hat aus erster Ehe 7 gesunde Kinder, die zweite Schwangerschaft der Frau endete mit einer 7monatlichen Fehlgeburt. Die erste Frau starb an den Folgen eines Kropfleidens, die zweite Frau ist gesund, habe eine Frühgeburt durchgemacht im 4. Monat. Der Vater des Patienten habe an Gicht gelitten, die Mutter an dem vorerwähnten Leberleiden. Geschwister habe er keine gehabt.

Die Untersuchung am Tag der Aufnahme, 8. 2. 1917, ergibt: Patient ist 175 cm gross und 59 kg schwer. Der Ernährungs- und Kräftezustand ist reduziert. Haut und Skleren sind stark ikterisch verfärbt. Haut und sichtbare Schleimhäute erscheinen mässig durchblutet, die Haut ist weich, nicht besonders feucht. Keine Exantheme, keine Kratzeffekte. Keine Oedeme, keine Zyanose, keine fühlbaren Lymphdrüsenschwellungen. An beiden Unterschenkeln mässige Varizen. Dermographismus ist mässig vorhanden. Die Muskulatur ist schlaff und mässig entwickelt, das Fettpolster reduziert. Der Knochenbau ist mit Ausnahme des rachitisch deformierten Sternums ohne Besonderheiten. Das Brustbein ist in den oberen 2 Dritteln vorgewölbt, in dem unteren Drittel trichterförmig eingezogen.

Das Nervensystem ergibt lebhafte Reflexe, die beiderseits gleich stark sind. Pathologische Reflexe sind nicht nachweisbar, keine Spasmen, kein Patellar-, kein Fussklonus. Babinski, Remak, Oppenheim negativ.

Augen: Pupillen mittelweit, gleichweit und gleichrund, Reaktion auf Licht und Konvergenz prompt, rechts geringe Internusparese, Lidflattern vorhanden, Konjunktivalreflex abgeschwächt, die Skleren zeigen die vorerwähnte starke ikterische Verfärbung. Die Zunge ist nicht belegt, der Rachenreflex ist erloschen, die Schleimhäute sind lehmfarben. Die Tonsillen sind nicht hypertrophisch, eine Schilddrüsenvergrösserung ist nicht nachweisbar.

Die Lungen sind normal.

Das Herz hat eine normale Grösse. Der Spitzenstoss ist fühlbar uud leicht andrängend 1 cm einwärts von der Mammillarlinie im 5. Interkostalraum. Ueber der Spitze ist ein kurzes systolisches Geräuch hörbar, keine Akzentuation. Herzaktion und Puls o. B. Die Temperatur ist dauernd normal. Die Atmung ruhig, gleichmässig und regelmässig.

Der Leib ist etwas aufgetrieben, insbesondere im linken Hypochondrium. Die Milz überragt um doppelte Handbreite den Rippenbogen, steht unterhalb des Nabels, seitlich wird die Medianlinie nicht überschritten. Die Milz ist von derber Konsistenz, Druckempfindlichkeit besteht nicht, die Crenae sind nicht palpabel. Die Leberdämpfung ist ebenfalls vergrössert. Die Leber überragt um 3—4 Querfinger den Rippenrand in der Mammillarlinie, eine besondere Druckempfindlichkeit besteht nicht. Der Harn ist dunkelrot-braun, frei von Gallenfarbstoffen, Eiweiss, Zucker und Formelementen. Dagegen fällt die Urobilinogenprobe stark positiv aus. Die Harnmengen sind stets normal.

Blutuntersuchung am 11. 2. 1917: Hb. 80 pCt., rote Blutkörperchen 3130000, Leukozyten 5200, Färbeindex 1,09. Von den weissen Blutkörperchen sind 72 pCt. Polynukleäre, 16,5 pCt. Lymphozyten, 0,5 pCt. Mastzellen, 1 pCt. Eosinophile, 10 pCt. Uebergangsformen. In der Reihe der roten finden sich keine pathologischen Veränderungen. Die Erythrozyten ergeben keine Polychromasie, keine basophile Tüpfelung, vor allem keine ausgesprochene Mikrozytose. Dagegen besteht eine Poikilozytose. Blutplättchen sind reduziert. Der Blutbefund ergibt somit nichts Charakteristisches für eine hämolytische Anämie.

12. 2. Die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen gegen isotonische Kochsalzlösungen ergibt keine verminderte Resistenz, die untere Grenze steht bei 0,42.

16. 2. Hämolysine im Blutserum lassen sich nicht nachweisen. Die Wassermann'sche Blutuntersuchung ergab eine leichte Hemmung.

23. 2. Der Stuhl war nie acholisch, mikroskopisch vollständig ohne Besonderheiten. Der Patient hat an Gewicht zugenommen, fühlt sich durchaus wohl, frisch und kräftig und wünscht seine Arbeit wieder aufzunehmen. Die Gelbfärbung besteht in derselben Intensität. Die Temperatur war dauernd normal. Die Urinuntersuchung ergab stets negativen Ausfall von Gallenfarbstoffen, dagegen stark positive Urobilinogen- und Urobilinprobe.

Differenzierung der Leukozyten: Neutrophile 66,5 pCt., Lymphozyten 23,5 pCt., Eosinophile 2,5 pCt., Mastzellen 1,5 pCt., Uebergangsformen 6 pCt., keine Plasmazellen.

In der Reihe der Roten findet sich keine Veränderung. Keine Mikrozytose, keine basophile Tüpfelung, keine Polychromasie. Die Erythrozyten sind normal gefärbt.

4. 5. 1917 Nachuntersuchung und Bericht des praktischen Arztes in U.: Befinden unverändert, dauernder Ikterus bei vorhandenem Milztumor. Im Urin keine Gallenfarbstoffe, Urobilinogen positiv. Stuhl nicht acholisch, Entleerung regelmässig. Subjektives Befinden durchaus wohl, Patient ist arbeitsfähig.

Fall 2. Franz Ludwig St., Kaufmann, 24 Jahre alt. Stammt aus schwer belasteter Familie. Die Mutter des Patienten leidet an Gallensteinen und war schon wegen Gelbsucht mehrfach in ärztlicher Behandlung. Eine Schwester hat chronische Gelbsucht. Der Vater ist auch gelbsüchtig, allerdings nur mässigen Grades, doch ist die Gelbfärbung in den Augen ausgesprochen.

Patient selbt leidet seit 6—8 Jahren an häufig wiederkehrender Gelbsucht, Druckgefühl im Bauch, abwechselnd Durchfall und Verstopfung, zuweilen Fieber. Seines Leidens ist er sich seit 1912 bewusst. Als Kind war er immer schwächlich, insbesondere während seiner Studienzeit litt er an starken Kopfschmerzen, so dass er sein Studium unterbrechen musste. Dabei immer grosse Müdigkeit. Patient wurde am 2. 12. 1914 als Rekrut eingestellt. Am 15. 4. 1915 meldete er sich krank wegen Magenbeschwerden und seiner Gelbsucht und kam nacheinander in verschiedene Reservelazarette des Heimatgebietes.

Als Kind hat er Masern und Influenza durchgemacht, stand auch $^1/_2$ Jahr wegen Ohrenleidens in ärztlicher Behandlung. Im Frühjahr 1911 trat ein Anfall von Gelbsucht ein, damals hatte er etwa 10 Tage heftigen Durchfall und später Verstopfung.

Seit dieser Zeit hat er unregelmässigen Stuhlgang, wechselnd Durchfall und Verstopfung, während des Durchfalls heftige Leibschmerzen und grosse Mattigkeit, während der Verstopfung viel Kopfschmerzen. Bei regelmässiger Stuhlentleerung tritt die Gelbfärbung mehr zurück. Patient bemerkte, dass der früh morgens entleerte Harn immer dunkel war und im Laufe des Tages heller wurde. Bei geringfügigem Unwohlsein nahm die Gelbfärbung zu, die Wasserausscheidung war dann auch vermindert.

Auszug aus den früheren Krankengeschichten:

1. 15. 4. 1915 bis 31. 5. 1915: Seit einigen Tagen gelbes Aussehen, Leibschmerz, Verstopfung, Kopfweh, Magenkrämpfe, gelbes Aussehen bald stärker bald schwächer.
2. 2. 6. 1916 bis 15. 7. 1916: Urin bierbraun, enthält Gallenfarbstoffe. Dieselben sind bei der Entlassung nur noch ganz schwach positiv.
3. 15. 7. 1916 bis 2. 1. 1917: Ernährungs- und Kräftezustand mässig, beträchtliche Gelbsucht, Schleimhäute schlecht durchblutet, beträchtliche Leber- und Milzschwellung. Letztere im Laufe der Beobachtung zunehmend. Die Gelbsucht war wechselnd, oft sehr intensiv, oft ganz schwach. Meist ging der Zunahme der Gelbsucht eine mässige etwa 2tägige Temperatursteigerung voraus. Der Urin enthielt nie Gallenfarbstofle, wohl aber häufig Urobilin. Der Stuhl war nur ein einziges Mal entfärbt. Die Zahl der roten Blutkörperchen stieg von anfänglich $2^1/_2$ Millionen auf $3^1/_2$ Millionen, während gleichzeitig die Zahl der weissen Blutkörperchen von 9000 auf 4500 sank. Der Hb.-Gehalt war normal, der Färbeindex sehr hoch. Die Wassermann'sche Reaktion fiel negativ aus. Das Befinden war die ganze Beobachtungszeit hindurch sehr wechselnd, durchschnittlich trat jeden Monat einmal Fieber auf. Behandlung mit Mergentheimer Wasser, Kalomel, Bestrahlungen ohne Erfolg. Weitere Behandlung aussichtslos. Patient wird als kriegsunbrauchbar entlassen und am 13. 1. 1917 wieder als arbeitsverwendungsfähig im Beruf bezeichnet.

Befund bei der Aufnahme im Res.-Lazarett 3, Tübingen, Abteilung medizinische Klinik am 24. 3. 1917: Grösse 1,69 m, Gewicht 60 kg. Starker Ikterus am ganzen Körper, an Brust und Bauch ausgesprochener als an den Extremitäten, an den Beinen am wenigsten stark. Skleren stark ikterisch verfärbt. Muskulatur mässig, Fettpolster gering. Schleimhäute etwas blass. Motilität, Sensibilität, Reflexe o. B. Rachenreflex und Konjunktivalreflex erloschen. Tonsillen etwas zerklüftet, sonst o. B. Keine Struma, keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme.

Augen: Strabismus divergens. Licht- und Konvergenzreaktion prompt.

Thorax: Brustumfang 82/88 cm. Brustkorb gut gewölbt, Atmungsbreite ausgiebig. Lungen: o. B.

Herz: in Grösse und Funktion normal. 1. Ton an der Mitralis etwas dumpf. Arterien weich, Puls von regelrechter Grösse, Spannung und Füllung. Blutdruck 135 mm Hg.

Abdomen: Konfiguration normal. Milz deutlich vergrössert, 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens in der Mammillarlinie fühlbar, besonders deutlich bei der Inspiration, von ziemlich harter Konsistenz. Inzisur nicht fühlbar, keine ausgesprochene Druckempfindlichkeit. Leber: unterer Leberrand bei der Inspiration fühlbar. Konsistenz weich. Ausgesprochene Druckempfindlichkeit in der rechten Unterbauchgegend. Urin: frei von Eiweiss und Zucker, Gallenfarbstoffe waren nie vorhanden, dagegen Urobilinogen immer positiv. Der Stuhl war nie entfärbt, von weicher Konsistenz und normaler Farbe. Blut im Stuhl war nicht nachweisbar. Jeden Tag 2—3 Entleerungen während der Beobachtungszeit. Temperatur am Tage der Aufnahme

über 38°, später während der ganzen Zeit mit Ausnahme leichter Schwankungen normal.

Wassermann'sche Blutuntersuchung negativ.

Blutuntersuchung am 26. 3. 1917: Rote Blutkörperchen 3924000, weisse 2680, Hb. 84 pCt. Färbeindex 1,07. Von den Leukozyten waren 64,5 pCt. Neutrophile, 29,5 pCt. Lymphozyten, 3 pCt. Eosinophile, 3 pCt. Uebergangsformen. Die Erythrozyten zeigten keine pathologischen Veränderungen. Polychromasie, basophile Tüpfelung, Anisomikrozytose nicht vorhanden. Eine Herabsetzung der osmotischen Resistenz war nicht vorhanden. Hämolyse bei 0,46.

Blutuntersuchung am 2. 4. 1917: $69^2/_3$ pCt. Neutrophile, $18^1/_6$ pCt. Lymphozyten, $1^7/_6$ pCt. Eosinophile, $10^1/_6$ pCt. Uebergangsformen, $^2/_3$ pCt. Mastzellen, keine Poikilozytose, keine Polychromasie, keine basophile Tüpfelung, keine ausgesprochene Mikrozytose. Das Blutbild ist als normal anzusprechen.

Die Uebereinstimmung dieser beiden Fälle mit dem Minkowski-Chauffard'schen Krankheitsbild ist in allen wesentlichen Zügen mit Ausnahme des Blutbefundes eine vollkommene. Zwar wird von Türk[1]) in seinem Lehrbuch über klinische Hämatologie die qualitative Veränderung der Erythrozyten geradezu als Kardinalsymptom des familiären hämolytischen Ikterus angesprochen; und auch die quantitative Abweichung von der Norm (Abfall der Erythrozytenzahl und dadurch bedingte Anämie) beansprucht, wenn auch weniger hinsichtlich ihrer starken Ausprägung, so doch bezüglich des konstanten Auftretens eine gewisse klinisch-diagnostische Bedeutung: „Ferner besteht bei allen Krankheitsformen eine verschiedengradige Anämie, welche aber bei den familiären Formen weniger ausgesprochen ist, nur in geringem Grade wechselt, und zwar parallel mit dem Ikterus und so gut wie nie zu subjektiven Beschwerden führt." „Die herabgesetzte Erythrozytenresistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen sowohl als gegenüber normalem menschlichem Blutserum wurde zunächst von Chauffard für die hereditären, beziehungsweise familiären Formen gefunden und seither immer wieder festgestellt, so dass wir in ihr ein Symptom kennen, welches alle diese klinisch oft weit von einander abweichenden Formen von hämolytischem Ikterus als gemeinsames Band mit einander vereinigt" [Türk[1])]. Demgegenüber stehen entgegengesetzte Betrachtungen von Lommel[2]), denen zufolge die Resistenzverminderung der Erythrozyten bei ganz typischen Fällen fehlt.

Vergleichen wir unsere Blutbefunde mit denen eines ganz gesunden Menschen, so fällt als Abweichung von der Norm höchstens eine mässige Herabsetzung der Erythrozytenzahl in beiden beschriebenen Fällen auf bei qualitativ (soweit sich dies physiologisch und morphologisch nachweisen lässt) ungestörten Verhältnissen. Fall 2, der im klinischen Sinne

---

1) Vorlesungen über die klinische Hämatologie. 1912.

2) Verhandlungen d. Kongr. f. innere Med. 1913.

eine Mittelstellung zwischen erworbener und familiärer Form beanspruchen kann[1]), legt sogar die Vermutung nahe, dass der Blutbefund gewissen Schwankungen unterworfen sein dürfte, die mit den ikterischen Anfällen und gestörtem Allgemeinbefinden des Patienten in engem Zusammenhang stehen.

Wenn wir nun unsere beiden Fälle trotz des uncharakteristischen Blutbefundes und abweichenden Verhaltens der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen bei negativem Ausfall der hämolytischen Probe der Betrachtung und Bezeichnung des familiären Ikterus zuweisen zu dürfen glauben, so spricht klinisch dafür die Kongruenz der Symptome mit dem Minkowski-Chauffard'schen Krankheitstyp; und als Erklärungsmöglichkeit für die normalen Blutbefunde bei diesen konstitutionellen bezw. familiären Formen bliebe eben das vorerwähnte Nacheinander der klinischen Manifestationen, wenn man nicht trotz aller praktisch diagnostischen Schwierigkeiten im Einzelfall, von vornherein derartige Fälle von der Einordnung in die Gruppe des hämolytischen Ikterus ausscheiden lässt, wozu wir aber bei dem grossen Formenreichtum des Krankheitstypus und auf Grund fehlender Einsicht in die tieferen Krankheitsursachen und mangelnder allgemeiner Erfahrung nicht berechtigt sind, um so weniger, als in der Literatur Fälle beschrieben worden sind, in denen der charakteristische Blutbefund erst Jahre nach der ersten Krankheitserscheinung erhoben wurde[2]), und die deshalb zur Annahme berechtigen, dass für die verschiedenen Aeusserungen dieses Krankheitsgeschehens zwei verschiedene Stadien und Perioden angenommen werden dürfen, die wir mit der Pathogenese und ursächlichen Schädigung in engsten Zusammenhang bringen möchten. Gegen diese Auffassung spräche keinesfalls, dass bei gewissen, in Schüben auftretenden Fällen die Anämie und Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen mit den ikterischen Anfällen Hand in Hand gehen und in den anfallsfreien Zeiten fehlen [Nägeli[3])], da diese Erscheinung keineswegs im pathogenetischen Sinne als Beweis der Simultaneität gelten darf.

Ob in unseren Fällen sich im Laufe der Jahre die Blutbeschaffenheit noch ändern wird im Sinne einer osmotischen Resistenzverminderung und Anämie kann erst die weitere Beobachtung und der klinische Verlauf zeigen. Zur Zeit genügen als vollwertige Kriterien für die Zugehörigkeit zum familiären Ikterus das hereditäre Auftreten, der gutartige Verlauf, die Chronizität, die ikterische Färbung, der Milztumor, der dauernd

---

1) Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. 1912. Vgl. auch Aschenheim, Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 24.

2) O. Hanssen, Nord. Tidskr. f. Terapi. 1913. Bd. 12; zit. nach Zentralbl. f. d. ges. innere Med. Bd. 9.

3) O. Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, Lehrbuch der morphol. Hämatologie. 1912.

positive Ausfall der Urobilinogenreaktion im Urin bei fehlenden Gallenfarbstoffen und regelmässiger Stuhlentleerung und das Fehlen aller Erscheinungen einer Gallenretention und Gallensäuregiftwirkung: Nie acholische Stühle, kein Hautjucken, keine Hautexantheme und keine Bradykardie. Der Ikterus ist demnach trotz abweichenden Verhaltens des Blutbefundes als polycholisch (pleiochrom) zu deuten und einer erythrolytischen Milzfunktion eine weitgehende Bedeutung einzuräumen, die die abnorm hämotrope Richtung der Gallenausscheidung unter Vermittlung der Leber veranlassen dürfte.

Dass Benjamin und Sluka[1]) auf Grund eines einzelnen ohne Milzschwellung einhergehenden Falles den Milztumor als spodogen auffassen und in ihm ein dem Ikterus koordiniertes Symptom sehen, kann keine Abschwächung unserer Theorie bedeuten, da eine abnorme Tätigkeit dieses Organes und gestörte Korrelation mit der Leber nicht notwendiger Weise mit einer Vergrösserung unter allen Umständen einherzugehen braucht.

Abzugrenzen blieben unsere Fälle noch von einer Krankheitsgruppe, die von Gilbert[2]) und seinen Schülern unter dem Namen: „Familiäre Cholämie" beschrieben worden ist und sich durch normalen Blutbefund und inkonstantes Auftreten der Milzschwellung von dem familiären hämolytischen Ikterus unterscheidet, im übrigen aber ein völlig entsprechendes klinisches Bild bietet. Da aber in neuerer Zeit von französischer Seite auf ein vereinzeltes Vorkommen dieser Erkrankung in einer mit typisch hereditärem hämolytischem Ikterus behafteten Familie aufmerksam gemacht worden ist, gewinnt die von Chalier[3]) vertretene Anschauung eine Unterlage, der zufolge es sich bei allen diesen Krankheitsformen im letzten Grunde doch nur um Abstufungen und Uebergänge eines und desselben Leidens handelt, einer Auffassung, der wir uns, wenn auch mit Verzicht auf ein Festhalten an die einheitliche scharfe Begrenzung der familiären hämolytischen Krankheitsgruppe, anschliessen möchten.

Zusammenfassung.

1. Der familiäre hämolytische Ikterns (Minkowski-Chauffard) ist trotz des weiten Spielraumes der als charakteristisch geltenden Symptome und Organveränderungen ein selbständiges Krankheitsbild und keineswegs als Syndrom pathogenetisch verschiedener Affektionen aufzufassen.

2. Ein Kardinalsymptom, das eine übereinstimmende klinische Abgrenzung ergäbe und eine einheitliche ätiologische Auffassung erleichterte,

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 34.

2) Bull. de la soc. méd. des hôp. 1907. 15. 11; zit. nach Türk.

3) Thèse de Lyon. 1909; zit. nach Fol. haematolog. 1910. Bd. 9. H. 3.

ist zur Zeit nicht bekannt, insbesondere entscheidet der bisher als typisch geltende Blutbefund nicht über die Zugehörigkeit zu dieser Erkrankung.

3. Wir sehen gerade in dem Fehlen des charakteristischen Blutbefundes bei einzelnen Fällen einen Beweis für die Auffassung, dass es sich bei dem hämolytischen Ikterus um eine primäre Störung in der Tätigkeit der Milz handelt, für deren heutzutage noch grossenteils hypothetische Funktion sowie Korrelation mit der Leber sich weitere Ausblicke gewinnen lassen.

VII.

Aus der med. Klinik in Basel (Direktor: Prof. Dr. Rud. Staehelin).

Ueber gonorrhoische Allgemeininfektion.

Diffuse gonorrhoische Peritonitis, Arthritis gonorrhoica, Otitis media gonorrhoica, Stomatitis gonorrhoica und gonorrhoisches Exanthem.

Von

Dr. **Ernst Sutter,**
Assistent der Klinik.

(Hierzu Tafel I und 2 Abbildungen im Text.)

Während der Gonokokkus lange Zeit hindurch als lokaler Infektionserreger galt, der als exquisiter Schleimhautparasit nur in den primär ergriffenen Krankheitsherden sein Fortkommen findet, ist es heute in einwandfreier Weise festgestellt (Hewes, Bremer, Himmelheber, Dieulafoy, Aerens, Rey, Wietz, Massini usw.), dass der Erreger der Gonorrhoe auch auf dem Wege der Lymph- und Blutbahn in die allgemeine Zirkulation übergehen und gleich den Staphylokokken und Streptokokken bald zu pyämischer Allgemeininfektion zu führen vermag, bald in den verschiedensten Organen lokalisierte, spezifische Krankheitsprozesse bedingen kann. Die Momente, welche dem Zustandekommen dieser Metastasierung Vorschub leisten, ebenso wie die Endursachen der Generalisierung der gonorrhoischen Infektion sind aber in vieler Hinsicht noch nicht vollständig aufgeklärt. Wahrscheinlich spielt dabei die Allgemeinkonstitution, die Virulenz der Erreger, sowie gewisse auslösende akzidentelle Einwirkungen auf den infizierten Organismus eine grosse Rolle.

Was nun den Ausgangspunkt der gonorrhoischen Allgemeininfektion anbetrifft, so tritt diese sowohl beim Mann wie bei der Frau meist im Anschluss an eine Urogenitalgonorrhoe auf und zwar in den meisten bis jetzt beschriebenen Fällen bei geschlechtsreifen Individuen, was wohl durch die beim geschlechtlichen Verkehr und bei der Menstruation bedingten akzidentellen Einflüsse zu erklären ist. Erst neuerdings hat Nobl darauf hingewiesen, dass auch die Gonorrhoea neonatorum und die Vulvovaginitis kleiner Mädchen den Primäraffekt metastatischer Komplikationen ergeben können und in neuerer Zeit eine eingehendere Würdigung zu erfahren beginnen, nachdem schon früher Höck, Richardière, Monkorwo, Isnardi, Morfan usw. Gelenkentzündungen im Gefolge der Vulvovaginitis gonorrhoica beschrieben hatten.

Eine Allgemeininfektion nach Vulvovaginitis gonorrhoica bei einem dreijährigen Mädchen stellt auch der vorliegende Fall dar, der besonders durch die eigentümliche Art seines Auftretens, das anfängliche Fehlen fast jeglicher Erscheinungen in der Urethra und Vagina, die dadurch bedingte Schwierigkeit in der Diagnosenstellung, die ausserordentlich wechselnde und in Schüben auftretende Form seines Exanthems, sowie endlich durch die zahlreichen gonorrhoischen Metastasen interessiert. Die Krankengeschichte ist folgende:

Ein $3^1/_2$ jähriges Mädchen erkrankt aus scheinbar völligem Wohlbefinden plötzlich an sehr starken Bauchschmerzen, Erbrechen, Auftreibung und Druckempfindlichkeit des Bauches, sowie einem Temperaturanstieg bis zu 39⁰. Der zugezogene Arzt stellte die Diagnose Enteritis acuta, da trotz der bedenklichen Symptome und stürmischen Erscheinungen alle bedrohlichen Zeichen ausser einer starken und hartnäckigen Diarrhoe wieder verschwanden. Im Verlaufe der nächsten Tage scheint das Kind seiner Genesung entgegengehen zu wollen. Zwei Wochen später indes plötzlich neuerdings Fieber, Schüttelfrost, Husten und Seitenstechen. Der zugezogene Hausarzt konstatiert eine beiderseitige Unterlappenpneumonie. Während des nun folgenden 5wöchigen Krankenlagers verschwanden die mit Ausbruch der Lungenentzündung neuerdings aufgetretenen Beschwerden seitens des Abdomens nie vollständig und exazerbierten zeitweise sogar stark. Im Verlauf der 6. Krankheitswoche neue heftige ganz pertussisähnliche krampfartige Hustenanfälle, worauf das Kind am 31. 8. 1916 mit der Diagnose Pertussis nach Pneumonie in das Spital eingewiesen wurde.

Die Anamnese ergibt ausser den bereits mitgeteilten Tatsachen, dass das Kind mit Ausnahme einer Diphtherie im ersten Jahre stets gesund war und keine weiteren Kinderkrankheiten durchgemacht hatte. Vor der Erkrankung des Kindes will die Mutter einen nur kurze Zeit bestehenden geringen eitrigen Ausfluss aus der Vagina beobachtet haben. — Am Tage des Eintrittes fühlt es sich sehr elend, weint und jammert viel, namentlich beim Aufrichten, hustet viel, meist anfallsweise mit lautem keuchendem Inspirium und zyanotischer Verfärbung des Gesichts. Appetit fehlt, bricht häufig.

Status praesens: Schlecht aussehendes Kind von mittlerem Ernährungszustand.

Haut: Blass, ohne Exantheme und Oedeme.

Zunge: Trocken, stark weiss belegt. Rachen nicht gerötet, Tonsillen hypertrophisch, nicht gerötet.

Ohren: Aus dem linken Gehörgang ergiesst sich spärliches gelbliches Sekret, der äussere Gehörgang ist entzündlich gerötet und wie auch die angrenzenden Partien der Ohrmuschel mit einem borkigen Belag bedeckt.

Lungen: Schall hinten unten rechts verkürzt, Atemgeräusch über der ganzen Lunge pueril, hinten unten rechts unbestimmtes Atemgeräusch. Ueber der ganzen Lunge sind zahlreiche Rhonchi und reichliche Giemen, sowie fein- bis mittelblasige, feuchte Rasselgeräusche zu hören. Hinten unten rechts bis zur Spina scapulae feinblasige klingende Rasselgeräusche, ebenso in der rechten Axillarlinie vereinzeltes Knisterrasseln.

Herz: Die absolute und die relative Dämpfung sind normal. Töne rein.

Puls: Frequent, klein, von schlechter Füllung und Spannung.

Abdomen: Im ganzen etwas aufgetrieben, leichte Défense musculaire, beim Aufsitzen und bei der Palpation Schmerzäusserung. In der rechten Flankengegend unbestimmte Dämpfung perkutierbar. Die Leber reicht einen Querfinger unterhalb des Rippenrandes. Milz nicht vergrössert, nicht palpabel.

Geschlechtsorgane: Kleine Labien etwas gerötet. Kein Ausfluss aus der Vagina. Orificium urethrae nicht gerötet.

Extremitäten: Gelenke und Muskeln nicht druckempfindlich, objektiv nichts Abnormes zu finden.

Im Urin: Kein Eiweiss, positive Diazoreaktion.

Stuhl: Dünnflüssig, von grünlicher Farbe, Benzidinprobe negativ. Keine Tuberkelbazillen.

Ueber den weiteren Verlauf entnehmen wir der langen Krankengeschichte die folgenden Angaben, die wir der Uebersichtlichkeit zuliebe nach den einzelnen



Abbildung 1.



Abbildung 2.

Symptomen ordnen. Für den Temperaturverlauf sei auf die beigegebene Kurve (Tafel I) verwiesen.

Was zunächst die Pertussis anbetrifft, deretwegen das Kind in die Klinik eingeliefert wurde, so zeigte sie einen ziemlich normalen Verlauf. Bis gegen Ende September traten immer 15—20 typische Anfälle in 24 Stunden auf, im Laufe des Oktobers sank deren Zahl auf 4—6, in Laufe des Novembers auf 2—3, bis zum Januar auf 1—2 in 24 Stunden, um dann vollständig zu verschwinden.

Der Lungenbefund blieb etwa 3 Wochen lang im wesentlichen unverändert, besserte sich dann allmählich, doch verschwanden die Rasselgeräusche erst im März vollständig.

Das Abdomen wurde allmählich stärker aufgetrieben und druckempfindlicher. Das Kind hatte spontan Schmerzen, war unruhig und weinte viel, namentlich beim Aufsitzen. Häufig zeigte sich Singultus und Brechreiz. Mitte September wurde bei niedrigerer Temperatur das Befinden besser, aber gegen Ende des Monats wurde der Leib gleichzeitig mit Temperaturanstieg und hoher Pulsfrequenz (bis 170) wieder stärker aufgetrieben, sehr druckempfindlich, die Zunge wurde trocken, belegt. Der Stuhl, der eine Zeit lang besser gewesen war, wurde wieder dünn, es stellte sich häufiges Aufstossen ein. Am 30. September zeigte sich um den Nabel herum eine diffuse etwa handtellergrosse Rötung und leichte Vorwölbung. Das Kind schrie bei der leisesten Berührung des Abdomens laut auf. Die Rötung und Vorwölbung der Nabelgegend nahm immer mehr zu, und am 9. Oktober wurde auf der chirurgischen Klinik eine Operation vorgenommen.

Die Nabelgegend wurde punktiert und nachher das Abdomen durch einen etwa 4 cm langen Laparotomieschnitt eröffnet. Es entleerte sich eine ziemliche Menge eines dünnflüssigen eitrigen Exsudates und, nach Einführung eines Drains in der Richtung nach rechts unten, reichlicher grüngelber, nicht stinkender Eiter. Ausstrichpräparat (Methylenblaufärbung): Neben massenhaft Leukozyten reichlich Diplokokken. Diagnose: Pneumokokkenperitonitis.

Nach der Operation erholte sich das Kind unter Sinken der Temperatur rasch, aus dem Drain entleerte sich zuerst reichlich eitriges Sekret, die Sekretion nahm aber bald ab, die Auftreibung und Druckempfindlichkeit des Abdomens liess nach, und am 16. 10. konnte der Drain entfernt werden. Die Diarrhoe hörte gleichzeitig auf, und das Kind war ganz munter. Aber schon Ende Oktober begann das Abdomen wieder stärker zu schwellen, wurde druckempfindlich, und die Bauchfistel entleerte mehr oder weniger reichlich dünnflüssiges gelbliches Sekret. Gegen Mitte November liessen alle Erscheinungen nach, und anfangs Dezember waren mit Ausnahme einer geringen Sekretion der Bauchfistel keine abdominalen Störungen mehr vorhanden. Neue Verschlimmerungen zeigten sich vom 9. bis 24. Dezember, vom 6. bis 13. Januar, vom 15. bis 20. Januar, vom 8. bis 12. Februar, vom 15. bis 20. Februar und vom 13. März bis 2. April. Von da an hörte die Sekretion fast vollkommen auf, und bei der Entlassung am 19. April war die Fistel schon beinahe geschlossen.

Am 14. März wurde der Eiter der Bauchfistel wieder untersucht. Das Grampräparat zeigte Gram-negative. in Häufchen angeordnete, extrazellulär gelegene Diplokokken. Am 17. März wurde das Sekret der Bauchfistel auf Aszitesplatte und Eiweiss-Agar-Röhrchen (nach Lipschütz) ausgestrichen: Wachstum zahlreicher rundlicher, stecknadelkopf- bis linsengrosser, grauweisser bis gelblicher Bakterienkolonien. Daneben vereinzelte kleinere Kolonien von grauem durchscheinendem Aussehen. In diesem letzteren liess sich ein Gram-negativer, meist in Tetraden angeordneter, semmelförmiger Diplokokkus nachweisen, der seiner Form und seines kulturellen Verhaltens wegen (durchscheinend graues Wachstum in kleinen, rundlichen Kolonien auf Aszitesagar, kein Wachstum auf gewöhnlichem Agar und Bouillon als Gonokokkus angesehen wurde.

Die Untersuchung des Stuhles vom 18. März ergab Bacillus faecalis alcaligenes.

Von weiteren Erscheinungen seien zunächst Gelenkschwellungen erwähnt. Am 9. September (während die peritonitischen Erscheinungen zunahmen) klagte das Kind über Schmerzen in Füssen und Händen, und beide Fussgelenke, sowie das rechte Handgelenk waren geschwollen und gerötet, druckempfindlich und bei passiven und aktiven Bewegungen schmerzhaft. Diese Erscheinungen nahmen am folgenden Tag zu, um nach wenigen Tagen zurückzugehen und vollständig zu verschwinden. Am 17. Dezember traten von Neuem Schwellung, Rötung und Druckschmerzhaftigkeit des rechten Handgelenkes auf (gleichzeitig mit erneuten peritonitischen Erscheinungen), verschwanden aber nach wenigen Tagen vollständig.

Das Auffallendste war, abgesehen von den peritonitischen Erscheinungen, das Auftreten von Exanthemen. Am 8. November fiel zum ersten Mal das plötzliche Auftreten eines nur etwa eine Stunde bestehenden, vielgestaltigen Exanthems auf. Lokalisation regellos über die ganze Körperoberfläche verteilt, nicht befallen waren das Gesicht und die Volae manus et pedis. Die Einzeleffloreszenzen bestanden aus linsen- bis 5 cts-stückgrossen, teils konfluierenden Maculae von hellroter bis lividroter Färbung, die hier und da etwas erhaben waren. Nach einer Stunde blasste das Exanthem vollständig ab, um gegen Abend in ganz gleicher Form, Stärke und Dauer noch einmal aufzutreten. Die Mundschleimhaut zeigte gleichfalls eine fleckige Rötung. Ebenso waren die Conjunctivae palpebrarum ziemlich stark gerötet.

9. 9. Gegen Abend Auftreten des gleichen, wie oben beschriebenen makulopapulösen Exanthems.

12. 9. Das oben beschriebene Exanthem tritt heute in ganz ähnlicher Art und Weise wie an den vorhergehenden Tagen zu 6 verschiedenen Malen auf, um stets nach mehr oder weniger langem Bestehenbleiben (1 bis $1^1/_2$ Std.) wieder vollkommen abzublassen. An den befallenen Stellen feine Schuppung der Haut.

14. 9. Das Exanthem tritt heute mit grosser Intensität (dunkelrote bis lividrote Färbung der jetzt meist konfluierenden Maculae) zu 7 verschiedenen Malen auf, um gegen Abend vollständig zu verschwinden. Zurück bleibt nur eine feinlamellöse Schuppung der befallenen Hautpartien.

15.—19. 9. Das Exanthem tritt noch zu verschiedenen Malen, indes nicht mehr in so gehäufter Weise, wie anfänglich auf.

28. 9. Gegen Abend neues Auftreten des schon wiederholt beschriebenen, flüchtigen, makulopapulösen Exanthems.

2. 10. Gegen Abend neuer flüchtiger Exanthemausbruch.

7. 10. Neuer, etwa 1 Stunde bestehen bleibender Exanthemausbruch.

30. 10. Gegen Abend Auftreten eines universellen makulopapulösen Exanthems. Lokalisation namentlich am Stamm; Gesicht, Hände und Füsse vollkommen frei. Einzeleffloreszenz linsen- bis frankenstückgross, von lebhaft roter Farbe.

2. 11. Exanthem vollkommen abgeblasst.

17. 12. Neuer Exanthemausbruch.

9. 1. Gegen Mittag Auftreten eines klein-makulopapulösen, universellen Exanthems, welches gegen Abend in eine diffuse, scharlachähnliche Rötung übergeht.

10. 1. Exanthem vollständig abgeblasst.

15. 1. Morgens 10 Uhr bekommt das Kind plötzlich einen Schüttelfrost, gleichzeitig Auftreten eines vielgestaltigen, makulösen, roseolaähnlichen Exanthems; am ganzen Körper, auch auf der Vola manus und im Gesicht sind einzelne Flecken zu sehen; die Einzeleffloreszenzen zeigen eine sehr regellose Verteilung, am dichtesten stehen sie diesmal auf den Streckseiten der oberen und unteren Extremitäten. Gegen Mittag vollständiges Abblassen. Schon nach einer Stunde indes neuer Exanthemausbruch, Bestehenbleiben bis 6 Uhr, neues Abblassen und neuer Ausbruch abends 8 Uhr.

18. 1. Neuer, kurzer Exanthemausbruch.

19. 2. Gegen Abend leichter Schüttelfrost, gleichzeitig Auftreten eines vielgestaltigen, feinmakulapapulösen Exanthems, welches allmählich in ein skarlatinoides Erythem übergeht und nach Bestehenbleiben von 2 Std. wieder vollkommen abblasst.

11. 2. Gegen Abend zweimaliges Auftreten eines nur sehr kurze Zeit (etwa $^1/_2$ Std.) bestehen bleibenden, skarlatinoiden, die ganze Körperoberfläche mit Ausnahme des Gesichtes, der Hände und Füsse befallenden, flüchtigen Erythems. Mit Auftreten desselben kurz dauernder Schüttelfrost.

12. 2. Unter starkem Schweissausbruch ist die Temperatur heute auf normale Werte herabgegangen, das Kind ist viel munterer, schreit nicht mehr, das Erythem vollständig abgeblasst.

15. 2. Neuer plötzlicher Fieberanstieg und Schüttelfrost. Makulopapulöses Exanthem mit hauptsächlicher Lokalisation an den oberen und unteren Extremitäten. Einzeleffloreszenzen hanfkorn- bis linsengrosse, lebhaft rote, im Zentrum etwas hämorrhagische Maculae und Papeln.

16. 2. Exanthem hat sich weiter ausgebreitet, indem jetzt auch der Stamm befallen ist.

18. 2. Exanthem immer noch deutlich, die älteren Effloreszenzen der oberen und unteren Extremitäten zeigen eine feinlamellöse Schuppung. Auftreten neuer Effloreszenzen am Rücken und der Bauchgegend.

19. 2. Das Exanthem ist weniger deutlich, scheint abklingen zu wollen.

20. 2. Neue lebhafte, scharlachähnliche Rötung des ganzen Körpers, vorzüglich des Stammes. Auf diesem Erythem sind die älteren, makulopapulösen Effloreszenzen noch deutlich als solche erkennbar, teils sind diese in ihrem Zentrum etwas hämorrhagisch, teils zeigen sie eine ganz feine, lamellöse Schuppung.

22. 2. Exanthem fast vollständig abgeblasst, feinlamellöse Schuppung der befallenen Hautpartien.

13. 3. Auftreten eines scharlachähnlichen Erythems auf Brust und Rücken; Mund- und Rachenschleimhaut fleckig gerötet. Zunge trocken, stark belegt.

14. 3. Das Exanthem hat sich weiter ausgebreitet. Es ist jetzt der ganze Stamm sowie Oberschenkel und Oberarme befallen; fast vollkommen frei geblieben dagegen ist das Gesicht, Hände und Füsse; während der Stamm eine diffuse Rötung zeigt, zeigen die Extremitäten ein fein-makulopapulöses, teilweise, so namentlich an den Streckseiten, direckt lichenoides Exanthem.

15. 3. Hautstatus: Der behaarte Kopf zeigt keine Besonderheiten. Das Gesicht weist eine gleichmässige, etwas fleckige Rötung auf. Die Lippen sind trocken, rissig, leicht blutend, stellenweise von grünlich-gelben Borken belegt. An der Innenseite der Unter- und Oberlippe und stellenweise auf der Wangenschleimhaut findet sich ein Exanthem, bestehend aus stecknadelkopf- bis linsengrossen, stark geröteten und leicht blutenden, oberflächlichen Erosionen, welche von einem weissen Epithelsaum umrandet sind. An den Alveolarrändern und dem Zahnfleisch fleckförmige Rötung, sowie etwas über das Niveau erhabene, weissliche Streifung. Zahnfleisch gerötet und gelockert, reichlich eitrige, etwas übel riechende Sekretion, Ansammlung des Sekretes in den Wangentaschen und den Uebergangsstellen der Wangen- und Lippenschleimhaut in die Gingiva. Ausstrichpräparate des Sekretes, Färbung nach Gram: Neben massenhaft grampositiven und -negativen Stäbchen und Kokken ziemlich reichlich in Häufchen angeordnete, semmelförmige, extrazellulär und vereinzelt auch intrazellulär gelegene gramnegative Diplokokken.

Hals, Brust, Abdomen und Rücken sind eingenommen von einem diffusen Erythem von düster lividroter Färbung. An den Randpartien, so namentlich den Extremitätenwurzeln, finden sich dicht gelagerte, konfluierende, stecknadelspitz- bis kopfgrosse, makulöse Papeln, meist von lebhaft roter Farbe. Von den kleinen Papeln sind zahlreiche im Zentrum vesikulös oder etwas hämorrhagisch. Obere Extremitäten: Das oben beschriebene, fein makulopapulöse, konfluierende Exanthem findet sich hier noch deutlicher ausgeprägt, und zwar sind namentlich die Streckseiten der oberen Extremitäten befallen. Auch hier sind die Flecken und Knötchen oft leicht bläschenförmig mit trüb weisslichem Inhalt oder zeigen feinste Hämorrhagien im Zentrum. Die Unterarme und Hände sind fast völlig frei. Die Nägel sind normal. Untere Extremitäten: Die Art des Exanthems entspricht vollkommen der an den Armen, nur sind hier auch die Unterschenkel, und zwar namentlich die Streckseiten, sowie die Fussrücken befallen. Die Follikelschwellung ist hier besonders deutlich, so dass die Haut bei tangentialer Beleuchtung wie feines Chagrinleder aussieht. Vollkommen frei sind, wie auch die Palmae manus, die Plantae pedis. Leistendrüsen beiderseits etwas geschwollen, indolent.

16. 3. Das Exanthem hat jetzt eine blaurote, auf der Brust fast bläuliche Färbung angenommen.

17. 3. Das Exanthem zeigt keine Veränderungen, im Gesicht etwas abgeblasst.

18. 3. Das Exanthem ist etwas abgeblasst, beginnende, feinlamellöse Schuppung an Hals- und Gelenkbeugen.

19. 3. Exanthem kaum stärker abgeblasst, dagegen vermehrte Desquamation an Brust, Rücken und Extremitäten.

20. 3. Starke, teilweise direkt hyperkeratotische Schuppung, so namentlich an den Ellenbogen und Fussgelenken. Exanthem im Abblassen begriffen.

22. 3. Die Desquamation, welche jetzt den ganzen Körper mit Ausnahme der Hand- und Fussohlen einnimmt, zeigt einen mehr und mehr hyperkeratotischen Charakter. So zeigen die Ellenbogen dicke, geschichtete, körnige, schmutzigweisse Auflagerungen. Auf der Brust, sowie der Streckseite der oberen Extremitäten und der Rücken- und Schultergegend finden sich frankstück- bis handtellergrosse Hautpartien, die trocken, etwas gerötet und mit ziemlich dicken, derben, geschichteten, schmutzigweissen Auflagerungen bedeckt sind, bald zerstreut liegen, bald in zusammenhängenden Massen konfluieren. Nach Entfernung einer solchen Borke kommt die feuchte, gerötete Hautoberfläche zum Vorschein. Auf den Fussrücken finden sich zahlreiche; teils in Gruppen gestellte, kleine, stecknadelkopf- bis linsengrosse Hornkegel.

26. 3. Das hyperkeratotische Exanthem zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

9. 4. Die hyperkeratotischen Auflagerungen stossen sich allmählich ab. Starke hornige Schuppung auch des Gesichtes, der Hände und der Füsse.

15. 4. Immer noch starke, zum Teil grobkörnige Schuppung des ganzen Körpers.

Neben den genannten Erscheinungen erforderten vor allem die Symptome von seiten des Ohres Aufmerksamkeit. Die Sekretion aus dem linken Gehörgang war anfangs spärlich, wurde aber im September stärker. Die otologische Untersuchung durch Herrn Dr. Oppikofer (Ohrenklinik) ergab: Rechtes Trommelfell normal, linkes Trommelfell hochrot, in der unteren Hälfte vorgetrieben, feine Perforationsöffnung. Aeusserer Gehörgang entzündlich gerötet. Diagnose: Otitis media sinistra. Die Sekretion dauerte mit wechselnder Intensität an und wurde Mitte Dezember gleichzeitig mit den stärkeren peritonitischen Erscheinungen besonders lebhaft. Am 11. Februar klagte das Kind über Ohrenschmerzen, und es trat nun auch Ausfluss aus dem rechten Ohr auf. Das Trommelfell war rechts wie links stark gerötet und etwas vorgetrieben. Am 13. März wurde der Ausfluss aus dem linken Ohr, wieder gleichzeitig mit vermehrten peritonitischen Erscheinungen, stärker, aus dem rechten Ohr entleerte sich nur wenig Sekret. Im Ausstrichpräparat des rechten Ohrsekretes fanden sich massenhaft gramnegative, meistens extrazellulär, teilweise aber auch intrazellulär in Häufchen gelegene Diplokokken, daneben nur wenige grampositive Stäbchen und Kokken.

Am 18. März wurde der Ausfluss aus dem linken Ohr wieder stärker, und das Grampräparat zeigte neben zahlreichen grampositiven und -negativen Stäbchen und Kokken ziemlich reichlich in Häufchen angeordnete gramnegative, semmelförmige Diplokokken. Sekret auf Aszitesagar geimpft ergibt neben zahlreichen grampositiven Streptokokken und gramnegativen Stäbchen auch solche von gramnegativen, semmelförmigen Diplokokken. Reinkultur gelingt nicht. Auf zwei gewöhnlichen Agarplatten sind diese Diplokokken nicht nachweisbar. Pustelinhalt: Neben zahlreichen Leukozyten ganz spärliche gramnegative, extrazellulär gelegene Diplokokken; auf Aszitesagar geimpft kein Wachstum.

Die Sekretion aus beiden Gehörgängen dauerte noch lange Zeit an und war auch bei der Entlassung noch nicht vollständig verschwunden.

Von seiten der Genitalien bestanden lange Zeit keine Symptome. Erst am 13. März trat gleichzeitig mit Vermehrung der übrigen Symptome (Temperaturanstieg,

peritonitische Erscheinungen, Ohrenfluss, Exanthem) eitriger Ausfluss aus der Vagina auf. Im Grampräparat liessen sich neben massenhaft Leukozyten zahlreiche Gonokokken, sowohl extra- wie intrazellulär nachweisen. Am 14. März wurde folgendes festgestellt: Douglas frei. Genitalien: Die grossen Labien sind an ihrer Berührungsfläche in symmetrischem Abklatsch gerötet und mit schleimig-eitrigem Sekret belegt, das nach aussen hin zu einer grüngelblichen Randborke eingetrocknet ist. Die Gegend der Urethralöffnung ist mässig stark gerötet. Aus dem Introitus vaginae fliesst reichlich gelbeitriges Sekret. Grampräparat: Gramnegative, extra- und intrazellulär gelegene Diplokokken.

Der Ausstrich des Vaginalsekretes am 17. März ergab die gleichen Kulturen wie der gleichzeitig vorgenommene Ausstrich des Sekretes der Bauchfistel (vergl. oben). Die Sekretion aus der Vagina liess allmählich nach, aber beim Austritt bestand immer noch eine geringe Sekretion.

Die bakteriologische Bluntuntersuchung ergab am 16. März kein Wachstum, dagegen am 18. März etwa 10 punktförmige, bis stecknadelkopfgrosse, helle, durchscheinend graue Kolonien eines gramnegativen Diplokokkus, der seinen Formen und Degenerationsform nach als Gonokokkus angesprochen wurde. Kein Wachstum auf gewöhnlichem, wohl aber auf Aszites- und Eiereiweissagar.

Im übrigen ergab die Bluntuntersuchung:

Blutstatus vom	1. 10.	16. 3.	18. 3.
Leukozyten	9200	11500	12000
Neutrophile Leukozyten	72 pCt.	—	70 pCt.
Lymphozyten	20,5 „	—	18 „
Eosinophile	2,5 „	7,5	7 „
Basophile	0,5 „	—	—
Uebergangsformen u. grosse Mononukleäre	4,5 „	—	5 „
Erythrozyten	4,2 Mill.		
Hgl. nach Sahli	85/100.		

Endlich ist noch zu erwähnen, dass im Urin nie Eiweiss vorhanden war, dagegen im Beginn des Spitalaufenthaltes positive Diazoreaktion, und dass die Pirquet'sche Reaktion am 20. September nach 24 Stunden eine leicht erhabene und gerötete Papel von 5—6 mm Durchmesser zeigte.

Fassen wir die Krankengeschichte nochmals kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

Ein scheinbar vollständig gesundes Mädchen von 2 Jahren erkrankt unter ausserordentlich heftigen Erscheinungen an einer Peritonitis. Trotz der äusserst bedrohlichen Symptome überraschend schnelle Besserung im Verlaufe von wenigen (3—5) Tagen. Bald darauf neue Erkrankung an einer lobären Pneumonie und im Anschluss daran an einer Pertussis. Während dieser Krankheit und der Rekonvaleszenz von Zeit zu Zeit Exazerbation der peritonitischen Erscheinungen in wiederholten Schüben; immer aber nach wenigen, höchstens 4 Tagen Verschwinden aller unangenehmen Zeichen. Im Zusammenhang mit den peritonitischen Erscheinungen Ausbruch eines flüchtigen, oft zu wiederholten Malen im Tag auftretenden, vielgestaltigen, universellen Exanthems, Gelenkschwellungen, Otitis media und einer ulzeromembranösen Stomatitis. Die Anamnese und die Untersuchung lässt

zunächst auf keine besonderen Erreger schliessen. Erst der im Verlauf der Krankheit auftretende eitrige Ausfluss aus der Vagina führt schliesslich zur Diagnose, nachdem im Vaginalsekret, dem Sekret der bestehenden Bauchfistel, dem Ohreiter, dem eitrigen Mundsekret mikroskopisch und kulturell, und schliesslich auch als Schlusstein der Beweisführung im Blute kulturell Gonokokken nachgewiesen wurden.

Eine nochmalige genaue Nachforschung ergibt bereits vor der Krankheit bestehenden, indes im Verlaufe derselben wieder vollständig verschwindenden, geringen eitrigen Ausfluss aus der Vagina.

Aus den kulturellen und mikroskopischen Befunden darf mit Sicherheit angenommen werden, dass es sich im vorliegenden Falle um eine Gonokokkenallgemeininfektion handelt, ausgehend von einer Vulvovaginitis gonorrhoica.

Lange Zeit wurde angenommen, dass der Gonokokkus allein nicht imstande sei, ohne sogenannte Mischinfektion eine Peritonitis zu erzeugen. Erst durch die Wertheim'sche Arbeit: „Die aszendierende Gonorrhöe beim Weibe“ wurde sicher nachgewiesen, dass der Gonokokkus allein eine Peritonitis zu erzeugen imstande ist; eine Ansicht, welche zuerst von Nöggerath vertreten worden war. Wertheim gelang es, experimentell durch Einbringen gonokokkenhaltiger Nährböden in die Bauchhöhle von Mäusen sowohl diffuse als auch zirkumskripte Peritonitiden zu erzeugen.

Er beschreibt die Symptome der spezifisch gonorrhoischen Peritonitis im allgemeinen als dieselben, wie wir sie bei der gewöhnlichen akuten Peritonitis kennen: Ausserordentliche Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit des ganzen Leibes, Erbrechen, starker Meteorismus, Singultus, Temperaturanstieg (oft unter Schüttelfrost) bis zu 39°, kleiner Puls, oft über 140 in der Minute. Der Verlauf ist aber im Gegensatz zu der gewöhnlichen akuten Peritonitis ein auffallend günstiger und der Ausgang nur in seltenen Fällen ein letaler.

Charrier, ein französischer Autor, schildert in seiner Arbeit „De la péritonite blennorhagique chez la femme“ zwei verschiedene klinische Formen:

1. eine diffuse, akut auftretende, fluktuierende, exsudative Form,
2. eine wie die erstere beginnende, oder aber von Anfang an lokalisierte, sehr schmerzhafte und bedrohlich erscheinende, indes meist gutartig verlaufende Form, welche in remittierenden Schüben exazerbiert und mit der von Nöggerath in seiner klassischen Monographie als remittierende, gonorrhoische Peritonitis beschriebenen übereinstimmt.

Während, wie wir jetzt wissen, die geschlechtsreife, gonorrhoisch infizierte Frau ständig von der Gefahr des Aszendierens der Infektionskeime bedroht ist, — denn die Kohabitation und die in den Geschlechts-

gängen des Weibes sich periodisch abspielenden menstruellen Differenzierungen begünstigen jedesmal bei ihrem Auftreten die Ausbreitung des Trippers auf die oberen Teile des Geschlechtssystems und das Bauchfell —, bleiben die an einer Vulvovaginitis gonorrhoica erkrankten Kinder fast immer von einem Aszendieren des Prozesses verschont, was wohl dem völligen Ruhezustand des ganzen Systems zu verdanken ist.

Die bei der Menstruation auftretende Kontraktion der Uterusmuskulatur treibt nämlich den infektiösen Uterusinhalt in die Tuben hinein. Es ist das auf sehr einfache Weise von Thorn experimentell bewiesen worden, indem man in das Cavum uteri eines zur Amputation gelangenden Uterus gefärbte Aetzflüssigkeit brachte; dadurch werden stärkere Muskelkontraktionen in der Uteruswand ausgelöst und der noch in situ befindliche Uterus treibt, wenn die Passage des inneren Muttermundes nicht frei ist, sofort die gefärbte Lösung in die Tuben hinein.

Trotzdem diese mechanisch geförderte Infektion bei der Vulvovaginitis kleiner Mädchen nicht in Betracht kommt, ist in ganz seltenen Fällen auch beim Kinde ein Aufsteigen des Erkrankungsprozesses bis in die Tuben oder das Bauchfell beschrieben worden.

Die Infektion der Serosa des Peritoneums kommt nach Wertheim nämlich nicht allein dadurch zustande, dass der aus den abdominellen Tubenostien austretende Eiter das Endothel von der Oberfläche her invadiert, sondern auch in der Weise, dass die Krankheitserreger direkt durch die Wandungen des Genitalschlauches hindurch bis zu dem Peritonealüberzug des Uterus und der Tuben vordringen oder durch fortschreitendes Oberflächenwachstum Uterus, Tuben und Peritoneum infizieren.

Was die pathologisch-anatomischen Befunde bei der akuten gonorrhoischen Entzündung des Peritoneums anbetrifft, so sind in der Literatur nur sehr wenige Mitteilungen zu finden, da, wie schon oben erwähnt, die akute gonorrhoische im Gegensatz zu der gewöhnlichen Peritonitis fast niemals letal verläuft und deshalb auch nur höchst selten dem Pathologen auf dem Sektionstisch zu Gesicht kommt. Nach den Angaben von Wertheim sollen sich ganz ähnliche histologische Verhältnisse entwickeln, wie sie uns bei der akuten Gonorrhoe der einfachen Schleimhäute entgegengetreten. Die Gonokokken überziehen zunächst rasenartig den Endothelbelag der Serosa, dringen aber dann auch zwischen den Endothelzellen hindurch in die Tiefe vor und breiten sich herdförmig in der Submukosa aus. Dabei entwickelt sich ein eitriges, meist plastisches Exsudat innerhalb des Gewebes und an der Oberfläche des Peritoneums. Viel seltener ist die Eiterung des gonorrhoisch infizierten Bauchfelles eine so starke, dass sich grössere Mengen flüssigen purulenten Exsudates ansammeln. Auch diese grösseren Eiterungen werden aber frühzeitig durch die Verklebungen der angrenzenden Darmschlingen abgekapselt und resorbiert.

In unserem vorliegenden Falle nun handelt es sich wohl um die von Charrier beschriebene und oben erwähnte zweite Form der akuten gonorrhoischen Peritonitis, die nach Abklingen der ersten stürmischen Erscheinungen in die remittierende Form Nöggerath's übergeht. Als interessante Komplikation gesellte sich der wie bekannt auch bei Pneumokokkenperitonitiden kleiner Mädchen oft beobachtete drohende Durchbruch des Exsudates in der Nabelgegend hinzu. Die ausserordentlich lange Zeit bestehen bleibende Sekretion aus der Bauchfistel dürfte wohl der sekundär hinzugetretenen Mischinfektion zugeschrieben werden.

Das Sistieren des Ausflusses aus der Vagina während der Fieberperiode stimmt überein mit der Beobachtung früherer Autoren, welche fanden, dass die Sekretion bei akuter Gonorrhoe im Verlaufe sekundär akquirierter, fieberhafter Krankheiten vollständig zu verschwinden pflegte. Des Ferneren finden sich in der Literatur mehrere Fälle verzeichnet, Morel und Jundell, Finger, Ghon und Schlagenhaufen, Massini, wo bei ausgesprochener gonorrhoischer Sepsis mit Beginn des Fiebers der vorher starke Ausfluss aus der Urethra vollständig verschwand. Das Gegenteil, Vermehrung des Ausflusses, zusammenfallend mit Verschlimmerung oder Verbreiterung des Prozesses, ist indes ebenfalls schon beobachtet worden (Panichi, Silvestrini, His, Thayer usw.) und konnte im Verlaufe der Krankheit auch in unserem Falle beim Auftreten neuer peritonitischer Schübe zu wiederholten Malen konstatiert werden.

Dieses widersprechende Verhalten, Verschwinden des Ausflusses bei den ersten stürmischen peritonitischen Erscheinungen einerseits und spätere Wiederkehr und Vermehrung desselben bei Ausbruch der Allgemeinerkrankung, lässt eine sichere Erklärung wohl kaum zu. Nach der Theorie von Finger, Ghon und Schlagenhaufen sollen durch das Fieber die Gonokokken abgeschwächt und in ihrem Wachstum behindert werden. Gerade in unserem Falle sind aber trotz sehr hohen, langdauernden Fiebers die Gonokokken weitergewachsen und haben zu Metastasen in anderen Teilen des Körpers geführt. Massini bringt das Sistieren des Ausflusses beim Auftreten einer Gonokokkenallgemeininfektion in Analogie zum Verschwinden der Pirquet'schen Reaktion während einer Masernerkrankung, indem nämlich der Körper durch das Fieber und die Sepsis so geschädigt werde, dass er weniger mit Eiterabsonderung zu reagieren imstande sei.

Das vollkommene Fehlen jeder Erscheinung einer Genitalerkrankung, die im Anschluss an eine Pneumonie auftretende Peritonitis und deren klinischer Verlauf (Rötung, Vorwölbung und drohender Durchbruch des Exsudates in der Nabelgegend) liessen den Gedanken an eine Pneumokokkenperitonitis anfänglich als sehr naheliegend erscheinen. Erst der während der Erkrankung auftretende eitrige Ausfluss aus der Vagina, die im Sekret nachgewiesenen Gonokokken, der bakteriologische Blut-

befund und der wiederholte Ausbruch eines universellen, vielgestaltigen Exanthems führten schliesslich zur richtigen Diagnose.

Bei Kindern scheint das Fehlen einer nachweisbaren Primärerkrankung, bei welcher die Gonorrhoe zu einer Allgemeininfektion geführt hat, ohne dass überhaupt je einmal starke Erscheinungen einer floriden Gonorrhoe vorhanden waren, gar nicht so selten zu sein. So beschreibt Kimbal 10 Fälle von Arthritis gonorrhoica bei Säuglingen, in welchen es ihm gelang, Gonokokken teils mikroskopisch, teils kulturell in der Gelenkflüssigkeit nachzuweisen, ohne einen sicheren Primärherd nachweisen zu können.

Bei unserer Patientin dürfen wir indes, wie aus den nachträglichen Angaben der Mutter des Kindes zu entnehmen ist, eine Vulvovaginitis als Primärherd der gonorrhoischen Allgemeininfektion als erwiesen voraussetzen. Im Anschluss daran entwickelte sich die akute, gonorrhoische Peritonitis und spätere Gonokokkenallgemeininfektion. Das erste Symptom einer Allgemeininfektion waren die Schwellungen der Fuss- und Kniegelenke. Mono- und polyartikuläre Gelenkentzündungen im Gefolge der Vulvovaginitis haben in früherer Zeit Philpot, Koplik, Olivier und Béclère usw. beobachtet. Die Prädilektion gewisser Gelenke stimmt mit den bei Erwachsenen erhobenen Befunden überein. So ergibt eine Uebersicht, dass auch im Kindesalter das Kniegelenk am häufigsten befallen erscheint, worauf sich die Fuss-, Hand-, Finger- und Zehenartikulationen anschliessen.

In unserem Falle handelte es sich nur um flüchtige, mit mässigen Allgemeinsymptomen und subjektiven Störungen einhergehende, exsudative Gelenkentzündungen. Der Erguss verschwand in rascher, spontaner Aufsaugung in wenigen Tagen. Wir hatten es hier also mit der leichtesten Form des blennorrhoischen Gelenkrheumatismus zu tun, der in seinem klinischen Bilde bekanntlich ein ausserordentlich variables Aussehen darbietet und bis zu den exquisit chronisch verlaufenden polyartikulären, schwere Funktionsstörungen nach sich ziehenden Komplikationen in den verschiedensten Varietäten und Uebergängen verläuft. Besonders erwähnen möchte ich das im Verlauf der Erkrankung mehrmalige Auftreten der Gelenkschwellungen, und zwar meist in Zusammenhang mit einem neuen peritonitischen Schub oder Exanthemausbruch.

Ob es sich bei der nach den ersten stürmischen peritonitischen Erscheinungen aufgetretenen Pneumonie gleichfalls um eine Gonokokkenerkrankung handelte, lässt sich leider nicht mit Sicherheit entscheiden, da das Kind zu jener Zeit noch nicht in Spitalbehandlung war. Immerhin darf diese Annahme nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden, da in der Literatur einige Fälle von Gonokokkenpneumonien im Anschluss an Gonokokkensepsis beschrieben worden sind. So gibt Bressel eine Krankengeschichte wieder, wo bei einem 22jährigen jungen Mann im Anschluss an eine akute Gonorrhoe, Epididymitis und Prostatitis eine

lobäre Pneumonie auftrat, wobei es gelang, Gonokokken sowohl im Sputum als auch im Blute mikroskopisch und kulturell nachzuweisen. Der klinische Verlauf dieser Gonokokkenpneumonien entspricht dem der gewöhnlichen Pneumonie.

Besonders interessant sind dann die im Verlaufe der Krankheit auftretenden Metastasen: Gemeinsam mit der Exazerbation der bereits bestehenden Krankheitserscheinungen (vermehrte peritonitische Reizsymptome, neue Gelenkschwellung, flüchtiges, universelles, papulomakulöses Exanthem) heftiger Schmerz im linken Ohr und bald darauf weisslicher, rahmiger, dünneitriger, etwas übelriechender Ausfluss aus dem äusseren Gehörgang mit Nachlassen der Beschwerden. Das ganze klinische Bild sowie die otologische Untersuchung (siehe Krankengeschichte) wiesen auf eine Otitis media acuta, welche Diagnose auf der otolaryngologischen Klinik bestätigt wurde. Trotz täglicher Spülung des Ohres blieb der Ausfluss wochenlang, d. h. während der ganzen Krankheit bestehen, verschwand zeitweise fast vollständig und kehrte mit der schubweisen Exazerbation der übrigen Krankheiten jeweils in vermehrter Stärke wieder zurück.

Erst im Verlaufe des 7. Monats, nachdem es gelungen war, Gonokokken im Vaginalsekret, dem Sekrete der Bauchfistel und im Blute nachzuweisen, wurde auch der Ohreiter mikroskopisch untersucht. In dem nach Gram gefärbten Ausstrichpräparat fanden sich nun neben wenigen Leukozyten meist extrazelluläre, in Häufchen gelegene, gramnegative, semmelförmige Diplokokken, sowie zahlreiche andere, sowohl grampositive wie gramnegative Stäbchen und Kokken. Abstriche auf gewöhnliche Agarplatten und Aszitesagar ergaben auf den ersteren kulturell ein Bakteriengemisch von Staphylokokken und grampositiven Stäbchen, indes keine der oben beschriebenen, gramnegativen Diplokokken, während auf den Aszitesagarplatten solche in mehreren hellen, graulichen, stecknadelkopfgrossen Kolonien nachweisbar waren. Leider gelang es nicht, diese in Reinkultur weiter zu züchten. Die typische Form und Lagerung der gramnegativen Diplokokken, das Wachstum auf Aszitesagar, nicht aber auf gewöhnlichem Agar, ebenso wie die Art dieses Wachstums (kleine, graue, rundliche Kolonien) darf aber als genügender Beweis angenommen werden, dass wir es mit Gonokokken zu tun hatten. Da sich indes in dem Ohrsekret noch zahlreiche andere Bakterien, wie Staphylokokken und Streptokokken fanden, wir es also mit einer Mischinfektion zu tun hatten, so könnte die Entscheidung schwierig sein, welchen von den oben genannten Bakterien der Hauptanteil an der pathogenen Wirkung gebührte.

Die mit Ausbruch des skarlatinoiden Exanthems auch im rechten Ohr auftretende Otitis media mit profuser Sekretion zeigte nun aber in dem während der ersten Zeit des Ausflusses gewonnenen Ausstrichpräparat fast eine Reinkultur von Gonokokken (Wachstum in hellen, graulichen Kolonien auf Aszitesagar, kein Wachstum auf gewöhnlichem Agar).

Im Verlaufe der nächsten Tage und Wochen fanden sich dann allmählich in dem von Zeit zu Zeit gewonnenen Ausstrichpräparat Staphylokokken, Streptokokken und gramnegative Stäbchen den Gonokokken in immer grösserer Zahl beigemengt und diese schliesslich ganz in den Hintergrund gedrängt. Das Präparat glich jetzt vollständig dem, das aus dem Sekret des linken Ohres hergestellt worden war, bei welchem die Gonokokken nur in spärlicher Anzahl und nach längerem Suchen entdeckt werden konnten.

Aus diesem Befunde darf wohl geschlossen werden, dass der Gonokokkus den ursprünglichen pathogenen Mikroorganismus dargestellt, die Streptokokken und Staphylokokken dagegen nur eine sekundäre Rolle spielten.

Ribbert gelangte zu einem ganz gleichen Ergebnis für die Influenza und Pneumokokkenotitis, wo neben den ursprünglichen pathogenen Mikroorganismen stets noch Streptokokken und Staphylokokken in mehr oder weniger reicher Zahl sich vorfinden. Ribbert stellte deshalb den Satz auf: „Der Influenzabazillus kann als Quartiermacher für andere pathogene Mikroorganismen angesehen werden."

Zu den bis jetzt im Gehörorgan mit Sicherheit nachgewiesenen pathogenen Bakterien sind zu zählen: 1. Der Pneumobazillus (Friedländer), 2. der Diplococcus pneumoniae (Fränkel-Weichselbaum), 3. der Influenzabazillus, 4. der Typhusbazillus, 5. der Gonokokkus, 6. die pyogenen Mikroorganismenarten (Staphylokokken, Streptokokken, Bacillus pyocyaneus, verschiedene Anaërobe). Selten findet man indes diese Bakterien allein; meist treten sie mit einem der anderen oder zu mehreren kombiniert als Mischinfektion auf. Am weitaus häufigsten kommt der Diplococcus pneumoniae, der Strepto- und Staphylokokkus als Erreger von Mittelohraffektionen in Betracht, während der Gonokokkus bis jetzt erst in drei Fällen (Krönig, Deutschmann, Reinhard) mit Sicherheit mikroskopisch und kulturell nachgewiesen wurde.

Die Wege, auf welchen die oben genannten Bakterien das Mittelohr zu invadieren vermögen, sind: 1. das perforierte, selten auch das unverletzte Trommelfell, 2. die Tuba Eustachii, 3. der Canalis Falopii, 4. das Blutgefässsystem.

In unserem Falle kommt mit aller Wahrscheinlichkeit der letztere in Betracht. Dafür spricht erstens das zu Beginn der Ohreiterung vollkommene Fehlen jeden Ausflusses aus der Vagina, so dass also eine Verschleppung der Erreger durch die Finger nicht wahrscheinlich ist, sowie zweitens der positive Gonokokkenbefund im Blut.

Der hämatogene Invasionsweg spielt in der Aetiologie der Otitis media ja überhaupt eine wichtige Rolle. Ich erinnere nur an die im Gefolge der Endokarditis, Tuberkulose, Pyämie und zahlreicher akuter und chronischer Infektionskrankheiten (Influenza, Pneumonie, Masern, Scharlach, Typhus usw.) fast gleichzeitig mit dem Fieber entstehende Otitis. Bei allen diesen auf hämatogenem Wege entstehendne Mittelohraffektionen werden übrigens in kürzerem oder längerem Zeitraum stets beide Ohren befallen. Denn sobald die Mikroorganismen einmal dem Blute beigemengt sind, können sie überall im Labyrinth, wo Blutgefässe sind, aus- bzw. einwandern. Insbesondere sollen hierbei nach Luc die Periostgefässe eine grosse Rolle spielen. Charakteristisch für die auf hämatogenem Wege entstandenen Otitiden ist, dass gleichzeitig oder kurze Zeit nacheinander beide Ohren befallen wurden. Auch in unserem Falle hatten wir es mit einer doppelseitigen Otitis media zu tun.

Ueber den Einfluss der verschiedenen Eitererreger auf die Art und den Verlauf der Otitis media finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Durchgreifende Unterschiede scheinen indes hier nicht zu bestehen. Von grösserer Wichtigkeit als die Art soll, was Prognose und Verlauf anbetrifft, die Zahl und Virulenz der Bazillen sein.

Gonokokkenotitiden sind, wie oben erwähnt, bis jetzt erst sehr wenige mit Sicherheit mikroskopisch und kulturell beobachtet worden, obwohl, wie Kümmel in „Die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung" hervorhebt, Gonokokken hier und da im Ohreiter der bei Blennorrhoea neonatorum auftretenden Mittelohrentzündung mikroskopisch nachgewiesen worden sein sollen. In allen diesen Fällen scheinen die

Gonokokken direkt durch den herabfliessenden Eiter, die Finger oder via Tränenkanal, Pharynx und Tuba Eustachii das Mittelohr befallen zu haben. Dies ist wahrscheinlich auch der Invasionsweg in dem von Reinhard beschriebenen Fall, woselbst ein 14tägiges Kind, welches an einer Ophthalmoblennorrhoea neonatorum litt, plötzlich an einer akuten Otitis media erkrankte. In dem reichlichen rahmigen Ohrsekret liessen sich Gonokokken sowohl mikroskopisch als auch kulturell einwandfrei feststellen. Der Fall interessiert besonders auch wegen der eingeschlagenen rein antigonorrhoischen Therapie, nämlich Spülung des Ohres mit Kaliumpermanganatlösung 1 : 5000 und nachherige Einträufelung einer einprozentigen Protargollösung, mit welcher Therapie in wenigen Tagen eine vollständige Heilung zu erzielen war.

Auch bei unserer Patientin haben wir die oben angegebene antigonorrhoische Therapie anzuwenden versucht mit dem Erfolg, dass der starke eitrige Ausfluss aus beiden Ohren in kurzer Zeit vollständig verschwand. Da wir es indes nicht mit einer lokalen, gonorrhoischen Erkrankung, sondern mit einer Allgemeininfektion zu tun hatten, kehrte nach längerem Sistieren des Ausflusses mit Exazerbation der übrigen Erscheinungen auch die Ohreiterung wieder zurück, verschwand aber nach der 3. Woche der Behandlung vollständig.

Eine weitere interessante Komplikation des Krankheitsbildes liess sich dann in der 27. Krankheitswoche mit Ausbruch des skarlatinösen Exanthems in Form einer ulzeromembranösen Stomatitis gonorrhoica beobachten. Bezüglich des Aussehens und des klinischen Verlaufes dieser Mundaffektion verweise ich auf die Krankengeschichte und hebe nur als besonders charakteristisch nochmals hervor: die starke Rötung, Schwellung und Auflockerung der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches, die Desquamation mit Pseudomembranbildung und reichlicher eitriger Sekretion, sowie die oberflächlichen, von einem weisslichen Epithelsaum umrandeten Erosionen und ihre Lokalisation an der Alveolarschleimhaut und der Wangenschleimhaut. In dem namentlich in den Uebergangsfalten der Mundschleimhaut sich sehr reichlich ansammelnden, übelriechenden Sekret fanden sich nun mikroskopisch neben massenhaft anderen Bakterien (Kokken, Stäbchen und Spirillen) typische, gramnegative, semmelförmige, in Häufchen gelagerte, teilweise intrazelluläre Diplokokken: Angelegte Kulturen auf gewöhnlichem Agar und dem später beschriebenen Lipschütz'schen Nährboden liessen diese Diplokokken auf letzteren nachweisen, nicht aber auf dem gewöhnlichen Agar. Infolge der ausserordentlichen Ueberwucherung mit anderen Bakterien gelang es auch in diesem Falle leider nicht, Reinkulturen zu erhalten. Trotzdem darf aber aus dem kulturellen Verhalten dieses Diplokokkus mit Sicherheit angenommen werden, dass wir es mit Gonokokken zu tun hatten. Die Schwierigkeit der Untersuchung eines aus der Mundhöhle stammenden Sekretes auf Gonokokken ist bekannt, da es daselbst eine grosse

Anzahl von gonokokkenähnlichen, sich tinktoriell und morphologisch ganz ähnlich verhaltenden Kokken gibt. Ich erwähne, um nur einige zu nennen, den Micrococcus meningitidis, den Micrococcus catarrhalis, den Diplococcus pharyngis I, II und III.

Mucha beschreibt im Handbuch der Geschlechtskrankheiten von Finger, Jadassohn, Ehrmann und Gross, Bd. 2, S. 89, die Gonorrhoe der Mundhöhle in eingehender Weise und kommt schliesslich zu dem Schluss, dass der wissenschaftlich einwandfreie Beweis einer durch die pathogene Wirkung des Gonokokkus allein bedingten Stomatitis nicht erbracht sei, da es sich in allen bisher beschriebenen Fällen um Mischinfektionen mit zahlreichen anderen Bakterien handelte. Er gibt indes das Bestehen von gonorrhoischen Erkrankungen der Mundhöhle ohne weiteres zu, nachdem in der Literatur zahlreiche Fälle beschrieben worden sind, wo im Anschluss an eine Infektion der Mundschleimhaut mit Gonokokken (Koitus per os, Kunnilinguus usw.) nach einer Inkubationszeit von 2—3 Tagen Stomatitiden von der oben beschriebenen, ulzeromembranösen Form aufgetreten sind.

Ob es sich in unserem Falle um eine direkte Infektion oder eine metastatische, hämatogene Erkrankung handelt, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Etwas vom Auffallendsten an den Krankheitserscheinungen der Patientin bildete dann aber das zu wiederholten Malen auftretende Exanthem. Nach Buschke lassen sich 4 Arten von gonorrhoischen Exanthemen unterscheiden, die indes selten rein, meist miteinander kombiniert auftreten. Es sind das:

1. einfache, scharlachartige Exantheme,
2. Urtikaria- und Erythema nodosum-ähnliche,
3. hämorrhagische bullöse,
4. hyperkeratotische Exantheme.

Die Mannigfaltigkeit in der äusseren Form ist bekanntermassen eine ihrer charakteristischsten Eigenschaften, und diese drängte sich auch in unserem Falle in erster Linie dem Beobachter auf, indem fast sämtliche der oben beschriebenen Formen im Verlaufe der Krankheit einzeln oder kombiniert zu beobachten waren.

Buschke unterscheidet in dieser Hinsicht drei Gruppen von Fällen. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um im wesentlichen einheitlich gestaltete Ausschläge. Bei der zweiten Gruppe wird das Krankheitsbild von einer Exanthemart beherrscht, und dazu gesellt sich dann noch diese oder jene Hauteruption. In einer dritten Gruppe schliesslich treten entweder neben- oder nacheinander die verschiedensten Exanthemformen in Erscheinung. Während in der Literatur relativ häufig solche polymorphe Exantheme im Verlaufe von Gonokokkensepsis erwähnt sind, findet man viel seltener eine der oben erwähnten Exanthemformen rein auftretend. Es war deshalb in unserem Falle besonders interessant, nicht

weniger als drei der von Buschke angegebenen Exanthemarten in fast reiner Form beobachten zu können.

Charakteristisch für die Entstehung der Exantheme war ihre ausserordentlich schnelle Entwicklung.

Dieses galt namentlich für die im Anfang der Erkrankung auftretenden, flüchtigen Formen, wo der ganze Körper in wenigen Minuten von dem Exanthem befallen war.

Der weitere Verlauf dagegen war ausserordentlich verschieden. So blieben z. B. die flüchtigen makulopapulösen Formen oft nur wenige Stunden (das kürzeste nur 20 Minuten) bestehen, während das zuletzt beobachtete hyperkeratotische Exanthem tage- und wochenlang zu beobachten war.

Als differentialdiagnostisch von Interesse ist zu erwähnen, dass der makulopapulöse Ausschlag anfänglich einem Masernexanthem sehr ähnlich sah. Eine Diagnose, die zu stellen um so eher verführte, als das Kind noch keine Morbilli gehabt, Fieberanstieg bis zu 39° bestand und infolge gleichzeitigen Befallenseins der Schleimhäute eine Konjunktivitis und den Koplik'schen ähnliche Flecken auf der Wangenschleimhaut zu beobachten waren.

Dagegen glich das im Verlaufe der 27. Krankheitswoche auftretende skarlatinoide Exanthem in seinem ersten Bestehen vollkommen, sowohl was Farbe, Lokalisation und Einzeleffloreszenzen anbetraf, einem Scharlach. Das Gesicht, das gleichfalls befallen war, zeigte allerdings das für Scharlach charakteristische Kinn-Nasen-Dreieck nur schlecht ausgespart, auch fehlte eine charakteristische Scharlachzunge. Vorhanden dagegen schien infolge des neuerlichen Befallenseins der Mund- und Rachenschleimhaut das Exanthem zu sein; daneben trat auch jetzt wieder mit Ausbruch des Exanthems hohes Fieber auf, das Allgemeinbefinden war stark gestört (Erbrechen usw.), das Blutbild zeigte eine starke Eosinophilie nach dem 3. Krankheitstage. Erst der kurz darauf auftretende starke Ausfluss aus der Vagina mit positivem Gonokokkenbefund führte schliesslich auf die richtige Spur.

Die dritte Form des Exanthems, die wir zu beobachten Gelegenheit hatten, zeigte sich in unmittelbarem Anschluss an die eben beschriebene. Ihr Charakteristikum bestand, wie aus der Krankengeschichte zu ersehen ist, in einer starken Hyperkeratose in Form mehrfach aufeinander gelagerter Hornschuppen. In seiner Monographie über die Hautkrankheiten bei Gonorrhoe beschreibt Buschke diese Form als charakteristisch bei Gonorrhoen mit schweren metastatischen Komplikationen oder bei Gonokokkenallgemeininfektionen. An einzelnen Stellen, wie Brust und Rücken, entwickelten sich diese Hyperkeratosen aus feinen kleinen Bläschen, ihre Grösse schwankte von Stecknadelkopf- bis Kleinhandtellergrösse. Lokalisiert über den ganzen Körper, liessen sie in unserem Falle eigentümlicherweise die von diesen Hyperkeratosen sonst

am häufigsten befallenen Handteller und Fussohlen, sowie Finger und Zehen vollkommen frei. Das Exanthem erreichte in wenigen Tagen seinen Höhepunkt, bildete sich aber im Gegensatz zu den bisher beobachteten Formen nur ausserordentlich langsam zurück, so dass an den Streckseiten der Extremitäten noch wochenlang starke Schuppung und Hyperkeratosenbildung beobachtet werden konnte. Subjektiv machte die Hauterscheinung keine besonderen Symptome.

Die von Buschke angeführte Tatsache, dass diese Exanthemform immer nur bei schweren Allgemeininfektionen zu finden ist, fand also auch in unserem Falle ihre Bestätigung.

Die Pathogenese der gonorrhoischen Exantheme ist von Buschke und auch von Massini in seiner Arbeit über Gonokokkensepsis ausführlich behandelt worden. Ich verweise deshalb hier auf die Arbeiten dieser Autoren und begnüge mich, die zur Erklärung der Entstehungsweise angegebenen drei Hypothesen nochmals kurz zu erwähnen. Es ist das:

1. die reflektorische,
2. die toxische,
3. die metastatische.

Welche dieser Theorien die richtige ist, lässt sich immer noch nicht mit Sicherheit feststellen, da sichere Gonokokken in den Effloreszenzen bis heute noch nicht nachgewiesen worden sind. Auch in unserem Falle konnten in den verschiedensten gonorrhoischen Hauteffloreszenzen keine spezifischen Erreger gefunden werden. Immerhin glaubt Buschke doch für einen Teil der gonorrhoischen Exantheme einen metastatisch-embolischen Ursprung annehmen zu dürfen, während er für andere, so namentlich die skarlatiniformen und erythematösen Arten, eine toxische bzw. reflektorische Entstehungsweise für wahrscheinlicher hält.

Was die Temperaturverhältnisse anbetrifft, so möchte ich etwas näher auf die Fieberkurve (Taf. I) eingehen. Die Exanthemausbrüche sind darauf eingezeichnet und stimmen, wie zu ersehen ist, auffallend mit den jeweiligen Fiebersteigerungen überein. Der ganze Fieberverlauf ist ein intermittierender, ähnelt stellenweise etwas dem bei Malaria und steht damit in Analogie zu den von Buschke, Thalmann, Velander und Massini beschriebenen Fällen.

Schon Lesser hat auf diesen Typus als auffallend und charakteristisch für schwere Gonokokkeninfektionen und Gonokokkensepsis hingewiesen und zu seiner Erklärung folgende Hypothese herangezogen: Das gonorrhoische Gift dringt in die Blutbahn ein und erzeugt einen hohen Anstieg der Temperatur; unter diesen ungünstigen Temperaturverhältnissen geht das gonorrhoische Virus zugrunde; nun fällt die Temperatur ab, um dann wieder anzusteigen, wenn von Neuem eine Gifteinschleppung in die Blutbahn stattfindet.

Die Temperaturverhältnisse hängen aller Voraussicht nach nicht vom Exanthem, sondern von einer ganzen Anzahl anderer Faktoren ab, d. h. teils von der Virulenz des Giftes, teils von der Reaktionsfähigkeit des Organismus, vor allem aber von den anderen, die ursprüngliche Krankheit komplizierenden Erscheinungen und Metastasen. Auch Buschke weist darauf hin, dass die Exantheme in keiner direkten Analogie mit den Fieberverhältnissen zu stehen brauchen, indem sich das eine Mal Exantheme mit völlig normalen, das andere Mal solche mit sehr hohen Temperatursteigerungen finden.

Wenn in unserem Falle Fieberanstieg und Exanthemausbruch fast stets zusammenfielen, so ist das wohl der allgemeinen Exazerbation sämtlicher Krankheitserscheinungen zuzuschreiben, die stets mit Exanthemausbruch zusammenzufallen pflegten. Es ist ja bekannt, dass die gonorrhoischen Exantheme mit besonderer Vorliebe bei gonorrhoischen Erkrankungen mit metastatischen Komplikationen aufzutreten pflegen, wo also bereits eine Aussaat des Virus in die Blutbahn stattgefunden hat. Hervorgehoben werden muss aber, dass ein Exanthemausbruch keineswegs von der besonderen Schwere der Krankheitserscheinungen abhängt.

Die Exantheme gehören nächst den Nervenkrankheiten zu den selteneren gonorrhoischen Komplikationen, sollen sich aber, was für unseren Fall von Interesse ist, nach den Angaben Buschke's besonders selten bei Kindern, etwas häufiger bei Männern als bei Frauen finden. Buschke gibt an, dass er bei seiner eigenen grossen Erfahrung über Vulvovaginitis gonorrhoica infantum keinen einzigen Fall von Exanthem zu beobachten Gelegenheit hatte.

Zum Schluss möchte ich nicht unterlassen, auf die guten Kulturresultate hinzuweisen, welche mit dem Lipschütz'schen Gonokokkennährboden erzielt wurden. Ich gebe anbei kurz die Art und Weise seiner Herstellung wieder, wie sie von Lipschütz in seinem bakteriologischen Atlas der Geschlechtskrankheiten angeführt ist:

In einem Glaskolben wird eine 2proz. Lösung von (aus Eiern dargestelltem) Albumin. subt. pulv. Merck in Leitungswasser mit 20 ccm $^1/_{10}$-Normallauge pro 100 ccm der Lösung versetzt, eine halbe Stunde stehen gelassen und während dieser Zeit einige Male tüchtig durchgeschüttelt. Die Lösung wird dann durch ein Faltenfilter filtriert und in Erlenmeyerkolben in Mengen von 30—50 ccm abgefüllt. Die Sterilisation erfolgt durch eine 2—3mal über der Asbestplatte an demselben Tage oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommene und bis zum Sieden fortgesetzte Erhitzung. Die Nährflüssigkeit ist hellgelb, klar und durchsichtig und reagiert deutlich alkalisch. Zur Gonokokkenzüchtung mischt man die Eiereiweisslösung mit abgekühltem Agar im Verhältnis von 1 : 2—3; der Nährboden ist vollkommen durchsichtig und gestattet die Kultivierung des Gonokokkus sowohl mit dem Ausgangsmaterial als auch das Anlegen zahlreicher Subkulturen.

Gleichzeitig auf Aszitesplatten und dem oben beschriebenen Lipschütz'schen Nährboden gezüchtete Gonokokken gingen in unserem Falle auf letzterem bedeutend besser an. Statt des von Wertheim angegebenen Plattenverfahrens benützten wir die jetzt allgemein übliche und viel einfachere Ausstrichmethode auf Schrägagar-

röhrchen. Die verschiedenen Sekrete (Urethra, Vagina, Ohr und Bauchfistel) wurden stets in mehreren zueinander parallelen Strichen auf die Oberfläche des Nährbodens aufgetragen und letzterer dann sofort in den Brutschrank von 37° gebracht. Auf diese Weise gelang es, auf dem oben beschriebenen Nährboden in der Regel ohne allzu grosse Schwierigkeiten den Gonokokkus zu züchten, wenn es auch leider nicht in allen Fällen möglich war, ihn von den oft sehr zahlreichen beigemengten anderen Keimen zu trennen und durch weiteres Abimpfen der Kolonien auf frische Nährböden Reinkulturen zu gewinnen. Von Vorteil für die Züchtung erwies sich uns stets ein möglichst frisch hergestellter, noch weicher und feuchter Nährboden. Statt der im Brutschrank meist sehr rasch eintrocknenden Platten benutzten wir deshalb, wie oben angegeben, schräg erstarrte Eiereiweissagarröhrchen, die reichlich Kondenswasser enthielten und mit Gummikappen versehen wurden. Die in Reinkultur gezüchteten Gonokokken liessen sich in der Regel nach 30—36 Stunden als kleinste, rundliche, durchscheinende, wenig erhabene, grauweisse Kolonien nachweisen.

Besondere Erwähnung verdient die Tatsache, dass wir Gonokokken sowohl aus den Sekreten (die, wie schon erwähnt, gerade bei Temperaturanstieg und Exazerbation der übrigen Erscheinungen besonders reichlich flossen) wie auch aus dem Blute bei Temperaturen über 38° zu züchten vermochten. Damit stehen wir im Gegensatz zu der von Finger, Ghon und Schlagenhaufer aufgestellten Theorie, dass die Gonokokken bei hochfiebernden Kranken abgeschwächt werden, nicht mehr wachsen, und dass infolgedessen auch der eitrige Ausfluss aus der Harnröhre gänzlich zu verschwinden pflege.

Zusammenfassung.

Ein Kind von $2^1/_2$ Jahren erkrankt aus scheinbar völligem Wohlbefinden an einer in Schüben exazerbierenden, sepsisähnlichen Erkrankung mit komplizierender, diffuser Peritonitis, Pneumonie, Pertussis, beiderseitiger Otitis media, Gelenkschwellungen, Stomatitis ulcero-membranosa und einem zu wiederholten Malen auftretenden, teils makulopapulösen, teils erythematösen scharlachähnlichen, teils hyperkeratotischen Exanthem. Nach kurzem eitrigen Ausfluss aus der Vagina zu Beginn der Krankheit sistiert der Ausfluss vollständig. Erst mit Auftreten des scharlachähnlichen Exanthems neuer, gelbeitriger Ausfluss aus der Vagina und sicherer Gonokokkennachweis im Sekret. Die Blutaussaat ergibt eine Reinkultur von Gonokokken, ebenso lassen sich kulturell und mikroskopisch Gonokokken in dem Sekret der Bauchfistel, dem Ohreiter und den eitrigen Auflagerungen der Stomatitis nachweisen.

Diese kulturellen und mikroskopischen Ergebnisse, sowie die anamnestisch erwiesene Tatsache des primär bestehenden Ausflusses aus der Vagina, der klinische Verlauf mit den zahlreichen sekundären Metastasen führten zu der Diagnose einer Gonokokkenallgemeininfektion mit komplizierenden Metastasen, ausgehend von einer Vulvovaginitis gonorrhoica infantum als Primärherd.

Literaturverzeichnis.

Ahmann, Zur Frage der gonorrhoischen Allgemeininfektion. Arch. f. Derm. u. Syph. 1897. — Altland, Polyarthritis gonorrhoica nach Blennorrhoea neonatorum. Klin. Monatsbl. f. Augenhlk. 1902. — Amann, Zur Frage von gonorrhoischen Allgemeininfektionen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1897. — Ballet, Pseudoscarlatine et pseudorougeole (Eruptions scarlatiniformes et rubéoliformes au cours d'états infectueux). Arch. gén. de méd. Sept. 1882. — Beneke, Die gonorrhoischen Gelenkentzündungen. Hirschwald, Berlin 1899. — Bötcher, Ein Fall von gonorrhoischer Allgemeininfektion. St. Petersburger med. Wochenschr. 1899. — Bremer, Ueber Gonokokkensepsis der Neugeborenen. Deutsche med. Wochenschr. 1905. — Bressel, Ein Fall von Gonokokkenpneumonie. Münchener med. Wochenschrift. 1903. Nr. 13. — Breton, Allgemeininfektion bei Gonorrhoe. Journ. des mal. cut. et syph. 1894. — Buschke, Exanthem bei Gonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 48. — Charrier, De la péritonite blennorhagique. Paris 1892. — Chiasso und Isnardi, Fall von blennorrhoischem Rheumatismus mit viszeraler Komplikation. 1894. — Dieulafoy, Presse médicale. 1909. S. 353. — Epstein, Ueber Vulvovaginitis gonorrhoica bei kleinen Mädchen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 22. — Faure Beaulieu, Thèse Paris 1906. — Finger, Handb. d. Geschlechtskrankh. Bd. 2. — Derselbe, Die Gonokokkenpyämie. Wiener klin. Wochenschr. 1896. — Derselbe, Die Blennorrhoe der Sexualorgane. Wien 1905. — Finger, Ghon und Schlagenhaufer, Arch. f. Derm. u. Syph. 1894. — Fischer, W., Ueber Kindergonorrhoe. Deutsche med. Wochenschr. 1895. — Flanini, Ein Fall von gonorrhoischer Stomatitis und Septikämie bei einem zweijährigen Kinde. Pédiatrie pratique. 1908. — Flesch, Zur Erklärung der sog. Tripperexantheme. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 11. S. 386. — Grosz, Ueber eine seltene Komplikation der chronischen Gonorrhoe. Monatsschr. f. Urologie. Bd. 7. H. 11. — Haab, Ueber gonorrhoische Allgemeininfektion. Arch. f. Derm. u. Syph. 1888. Bd. 20. — Haas, Beitrag zur Lehre von der Arthritis gonorrhoica. Inaug.-Diss. 1888. — Hamm, Gonorrhoische Pyämie. Hegar's Beiträge. 1909. — Hartung, Ein Fall von gonorrhoischer Allgemeinerkrankung. Verhandl. d. Breslauer Derm. Vereinigung. 1901. — Heller, Beiträge zur Kasuistik seltener gonorrhoischer Erkrankungen. Derm. Zeitschr. 1902. — Himmelheber, Med. Klinik. 1907. — His, Berliner klin. Wochenschr. 1892. — Hocheisen, Gonokokkämie. Arch. f. Gynäkol. 1906. — Hoffmann, Gonorrhoische Allgemeininfektionen und Metastasen. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 3. 1906. — v. Hoffmann, Blennorrhoische Metastasen. Zentralbl. f. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903. — Horwitz, Ein Beitrag zur Gonokokkenmetastase. Wiener klin. Wochenschr. 1893. — Hymann, Report of a case of gonorrh. of the mouth. New York Journ. 1907. — Jicinsky, Pleuritis gonorrh. Journ. of Americ. med. Assoc. 1899. — Irons, Ref. Brugg. Arch. f. Derm. u. Syph. 1910. — Jundell, Reinzüchtung der Gonokokken Neisser in 2 Fällen gonorrhoischer Metastasen. Ebenda. 1897. — Kahen Brach, Die Urogenitalblennorrhoe der kleinen Mädchen. Handb. f. Kinderheilk. Bd. 53. — Klüppel, Erythème blennorhagique. Ann. méd. chir. 1885. — Kossel, Ueber Gonorrhoe bei kleinen Mädchen. Berliner klin. Wochenschr. 1893. — Krause, Zwei Fälle von Gonokokkensepsis. Ebenda. 1904. — Kümmel, Die Bakteriologie der akuten Mittelohrentzündung. 1907. — Landouzy, Eruption scarlatiniforme chez un blennorhagique. Ann. d. dermat. 1889. — Marfan, Compliquations de la vulvovaginitis des petites filles. Gaz. hept. de méd. et de chir. 1897. — Massini, Ueber Gonokokkensepsis, gonorrhoisches Exanthem, gonorrhoische Phlebitis. Zeitschr. f. klin. Med. 1916. Bd. 83. — Menard, De la stomat. ulcéromembran. chez la blennorh. Annal. de derm. et syph. 1898. — Menge, Ueber die gonorrhoischen Erkrankungen der Tube und des Bauchfells. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 29. — Nobl, Ueber seltene Komplikationen der Blennorrhoe. Jahrb. d.

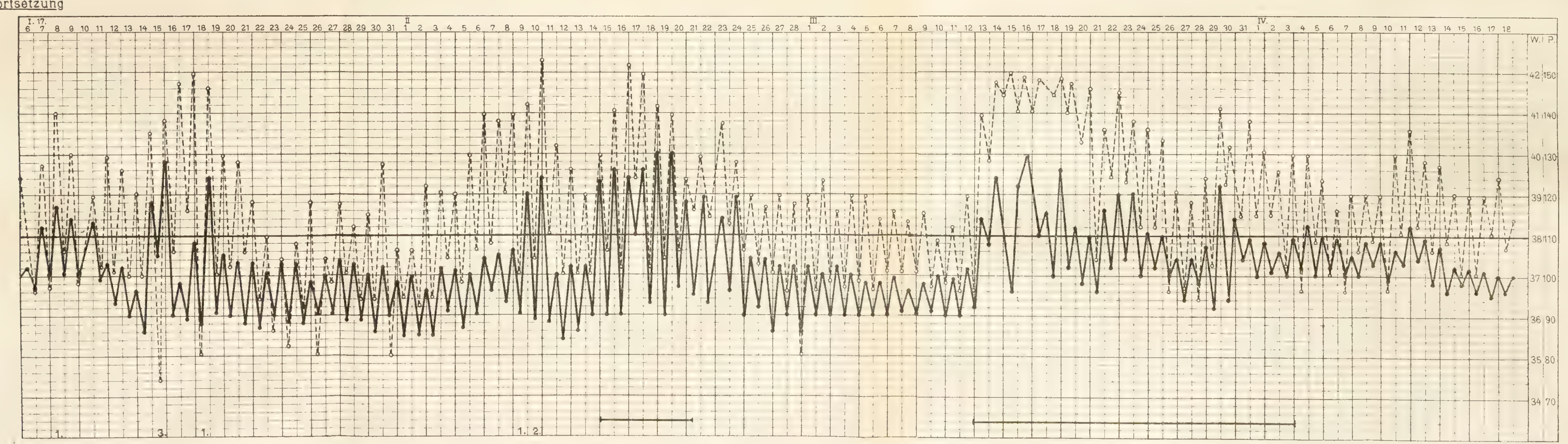
Wiener Krankenanst. 1893. — Nöggerath, zit. bei Wertheim. — Panichi, Ref. Faure Beaulieu. Thèse Paris 1906. — Prochaska, Ueber gonorrhoische Allgemeininfektion. Virchow's Arch. 1901. — Richardière, Rhumatisme arthrique à la suite de vulvite blenn. Soc. des hôp. 1893. — Rosinsky, Ueber gonorrhoische Erkrankung der Mundschleimhaut bei Neugeborenen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 91. S. 22. — Schäffer, Beitrag zur Frage der Gonokokkentoxine. Fortschr. d. Med. Bd. 15. Nr. 20. — Schatz, Ueber gonorrhoische Exantheme. Diss. 1895. — Schulz, Zur Frage der Permeabilität der Eileiter. Ungar. med. Presse. 1896. — Schuster, Ueber Gonorrhoeallgemeinerkrankung. Arch. f. Derm. u. Syph. 1897. Referat. — Silvestrini, Ref. Faure Beaulieu. Paris 1906. — Singer, Ueber Gonokokkenpyämie. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 23. — Skutsch, Ueber Vulvovaginitis kleiner Mädchen. Jena 1891. — Stallkart, Erythema scarlatiniforme and gonorrhoea. Brit. med. journ. 1905. p. 1381. — Stern, Zur Kasuistik der blennorrhoischen Komplikationen. Münchener med. Wochenschr. 1862. — Thorn, Die Durchgängigkeit der Tuben für in den Uterus injizierte Flüssigkeiten unter Berücksichtigung experimenteller Versuche an Lebenden. Zentralbl. f. Gynäk. 1904. — Vignaudon, De l'arthrique blennorhagique chez les enfants. Paris 1893. — Wassermann, Ueber Gonokokkenkulturen und Gonokokkengift. Berliner klin. Wochenschr. 1897. — Wertheim, Die aszendierende Gonorrhoe beim Weibe. Arch. f. Gynäk. 1892. — Derselbe, Ein Beitrag zur Lehre von der Gonokokkenperitonitis. Zentralbl. f. Gynäk. 16. — Wietz, Med. Klinik. 1912. S. 192.

---

8 9 10 11

5 6 7 8





H. Laue, Lith. Inst. Berlin

VIII.

Nierenentzündungen im Feldlazarett.[1)]

Von

Stabsarzt d. R. Dr. **Harmsen** (bisher Hamburg, jetzt Bremen).

(Hierzu Tafeln II—IV.)

Soweit mir die Literatur zugänglich ist, haben aus Feldlazaretten bisher nur Sittmann und Siegert[2)], Nevermann[3)], Magnus-Alsleben[4)], und Arneth[5)] über Nierenentzündungen berichtet; auch Hirsch (Warsch. Kongr.), Jungmann (Deutsche med. Wochenschr. 1916, 22), Bruns (Zeitschr. f. klin. Med. 1916, Bd. 83, H. 3 u. 4) berichten über ganz frische Fälle. Es liegt freilich in der Natur der Sache, dass im Feldlazarett mit seinen beschränkten Hilfsmitteln eine exakte methodische Durcharbeitung der Fälle, wie sie die moderne Klinik fordert, meist nicht in der Weise möglich sein wird, wie in den Kriegs- und Reservelazaretten oder in den grossen Krankenhäusern der Heimat. Trotzdem dürften zur Klärung mancher Fragen gerade die in den Feldlazaretten gemachten Beobachtungen besonders wichtig sein, da hier die Nierenkranken zuerst in stationäre Behandlung kommen und meist ihre kritischste Zeit verleben.

Nach Wiederbeginn des Stellungskrieges im Spätherbst 1915 bezw. im Winter 1915/16 häuften sich auch bei uns die Nierenentzündungen in auffallender Weise. Inzwischen war durch die Berichte von allen Fronten die allgemeine Aufmerksamkeit auf diese Krankheit gelenkt, und Anfang Februar 1916 erhielt ich den Befehl, in unserm Lazarett eine besondere Station für Nierenkranke einzurichten. Die Truppenärzte eines bestimmten Abschnittes wurden angewiesen, sämtliche an Nephritis (oder unter dem Verdacht einer solchen) Erkrankten möglichst schleunig unserem Lazarett zuzuführen; hier sollten dieselben so lange bleiben bis

---

1) Abgeschlossen im März 1917.

2) Sittmann u. Siegert, Zur Frage des gehäuften Auftretens von Wassersucht. Feldbeil. d. Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 31.

3) Nevermann, Eine Mitteilung über akute Nierenentzündung mit Oedemen. Ebenda.

4) Magnus-Alsleben, Ueber die Nephritis im Felde. Feldbeil. d. Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 50.

5) Arneth, Klinische und therapeutische Erfahrungen bei der Kriegsnephritis. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 4.

ein Abtransport in rückwärtige Lazarette ohne Nachteil für die Kranken erfolgen könne. Unser Feldlazarett erschien für diesen Zweck besonders geeignet, da es der Front zunächst liegt, so dass die Kranken nicht allzuweit transportiert zu werden brauchen, ferner bietet es in seinem Hauptgebäude, einem ehemaligen Gutshaus, warme Räume (Kachelöfen) zur Unterkunft und verfügt sowohl über eine Anzahl von Milchkühen, wie über eine Diätküche.

Seit Anfang November 1915 kamen bis zum Abschluss dieser Arbeit (März 1917) im ganzen 115 Nierenkranke zur Aufnahme.

Diese verteilen sich auf die einzelnen Monate wie folgt:

1915	November	=	7		Juli	=	5
	Dezember	=	10		August	=	0
1916	Januar	=	13		September	=	3
	Februar	=	26		Oktober	=	2
	März	=	15		November	=	2
	April	=	17		Dezember	=	0
	Mai	=	7	1917	Januar	=	0
	Juni	=	4		Februar	=	4

Dabei ist zunächst auffallend, dass vom Mai 1916 die Zahl der Neuerkrankungen erheblich abnimmt, doch würde das zwanglos durch die inzwischen eingetretene wärmere und trockene Jahreszeit zu erklären sein, deren Einfluss auch andere Beobachter [Hirsch[1]), Schittenhelm[2]) u. a.] hervorheben, während Knack[3]) eine Häufung in den wärmeren Monaten beobachtet hat. Merkwürdiger ist das völlige Ausbleiben der mit Beginn der kälteren Jahreszeit erwarteten Zunahme. Durch klimatische Einflüsse ist dieser auffallende Unterschied in den Monaten November, Dezember, Januar, Februar 1915/16 gegen die gleichen Monate 1916/17 nicht zu erklären. Entweder muss das infektiöse Agens, in dessen Annahme die meisten Beobachter wohl übereinstimmen, fast verschwunden sein oder die Bedingungen, unter denen es wirksam werden kann, sind nicht mehr in dem Masse vorhanden, wie im Vorjahre. Ich glaube, dass das letztere der Fall ist und hier in der Tat wieder die „Hygiene des Schützengrabens" einen glänzenden Triumph feiern kann, wobei es unentschieden bleiben muss, ob der Entwässerung der Gräben, der Fürsorge also für trocknere und wärmere Unterbringung der Truppen oder der jetzt überall in reichstem Masse vorhandenen Bade- und Entlausungsmöglichkeit das grössere Verdienst zufällt.[1]) Freilich wird noch abzuwarten sein, wie sich die Verhältnisse nach der Schneeschmelze gestalten und wie die Berichte von den anderen Fronten lauten.

---

1) S. Hirsch, Warschauer Verhandl. S. 357.

2) Ebenda. S. 399.

3) Knack, Die Bright'sche Nierenerkrankung im Kriege. Med. Klin. 1916. Nr. 19—21.

Hinsichtlich des Lebensalters standen im Alter

von	20—24	Jahren	17	Fälle	= (15 pCt.)
„	25—29	„	24	„	= (21 „)
„	30—34	„	17	„	= (15 „)
„	35—39	„	27	„	= (24 „)
über	40	„	30	„	= (27 „)

Viel deutlicher wird aber die Bedeutung des höheren Lebensalters, die auch Hirsch, Schittenhelm u. a. hervorheben, wenn man nur die schweren Fälle berücksichtigt. Von diesen 31 Fällen standen im Alter

von	20—24	Jahren	1	Fall
„	25—29	„	4	Fälle
„	30—34	„	1	Fall
„	35—39	„	10	Fälle
über	40	„	15	„

Die grosse Mehrzahl der Kranken (65 = 56,5 pCt.) gehören zur Infanterie, dann folgen die Armierungssoldaten (31 = 26,5 pCt.) und erst in weitem Abstande die Artillerie (10 = 8,7 pCt.). Kavallerie, Pioniere, Sanitätsformationen und Kolonnen stellten zusammen nur 9 = 7,8 pCt.[1]). Auffallend ist dabei die verhältnismässig starke Beteiligung der Armierung; denn da meist nur 2, vorübergehend höchstens 3 Armierungs-Bataillone in Frage kamen gegenüber 4 Infanterie-Regimentern, so ist in Wirklichkeit die Beteiligung der Armierungstruppen an der Krankenziffer eine ausserordentlich hohe, was allerdings kaum wunderbar ist, da der Dienst der Armierungs-Bataillone beim Bau von Unterständen viel Durchnässungen und schwere körperliche Anstrengungen mit sich bringt, an die gerade diese Truppen zum Teil in keiner Weise gewöhnt sind, während ihre Unterbringung an unserer Front meist jedenfalls nicht besser ist als die der fechtenden Truppe.

Unter unsern 115 Fällen hatten wir 5 Todesfälle, entsprechend einer Mortalität von 4,3 pCt. Diese Zahl steht in auffallendem Widerspruch zu den Angaben anderer Autoren: 1 pCt. (Hirsch), 1,3 pCt. (Goldscheider), 0,7 pCt. (Schittenhelm), 2,8 pCt. [Schütz][2]), erklärt sich aber ohne weiteres dadurch, dass die schwersten Fälle eben über

1) Hirsch gibt an: Infanterie 90,9 pCt.; andere Truppen 1,9 pCt.; Kolonnen 1,4 pCt., und dass die Armierungstruppen nur sehr wenig Erkrankungen aufweisen. Nach Citron gehören 89,8 pCt. der fechtenden Truppe an mit Ausschluss der Divisionsstäbe und Sanitätsformationen und nur 10 pCt. der nicht fechtenden Truppe. Knack: Fusstruppen 49—70 pCt.; berittene Truppen, Radfahrer 10—14 pCt.; Train, Sanitätstruppen 7—10 pCt.; Armierungstruppen 5—7 pCt.

2) Schütz (Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 5) gibt an, dass von 350 Nierenkranken 10 starben. Er rechnet aber davon 6 zum Teil unmittelbar nach der Aufnahme an Urämie eingegangene Fälle ab und berechnet so eine Mortalität von nur 1,3 pCt. für seine Nephritis-Station. Für die Beurteilung der Nephritis-Mortalität muss natürlich diese Art der Berechnung ausscheiden.

das Feldlazarett nicht hinauskommen, so dass ähnlich wie bei den Bauchschüssen die Statistik um so günstiger erscheint, je weiter rückwärts sie aufgestellt wird. (Ebenso Schütz l. c.) Eine Statistik, die das Material der Feldlazarette unberücksichtigt lässt, wird daher allzu günstige Werte ergeben. Das ändert aber nichts an der Tatsache, dass die akute Glomerulonephritis an sich quoad vitam eine verhältnismässig günstige Prognose bietet, wofern nur die Kranken rechtzeitig in geeignete Lazarettbehandlung kommen. Davon soll unten bei Besprechung der Therapie und Prognose noch weiter die Rede sein.

Bevor ich nun zur Besprechung der Aetiologie, sowie des klinischen Teiles übergehe, muss ich bemerken, dass mir leider von den ersten 31 Fällen die Krankengeschichten nicht mehr zur Verfügung stehen, da sie beim Abtransport den Kranken mitgegeben wurden und nachher nicht wieder zu bekommen waren. Später habe ich vor der Entlassung der Kranken die Krankengeschichten abschreiben lassen, so dass sich meine folgenden Ausführungen auf 84 genaue Krankengeschichten stützen. Da wir anfangs aber weder über ein Mikroskop, noch über eine Zentrifuge, Urometer usw. verfügten, so konnte die klinische Untersuchung der Fälle nur unvollkommen sein. Ein Apparat für Blutdruckbestimmung steht uns leider auch heute noch nicht zur Verfügung; dadurch ist uns eines der wichtigsten Hilfsmittel für die moderne Nephritis-Diagnostik versagt geblieben. Auch die genaue funktionelle Prüfung der Chlor- und Stickstoff-Ausscheidung war aus denselben Gründen unausführbar, dagegen war es mir dank dem freundlichen Entgegenkommen des Barmbecker Krankenhauses in Hamburg (Dir. Prof. Dr. Rumpel), sowie insbesondere der Herren Dr. Knack und Dr. Feigl[1]) möglich, seit Juli 1916 in jedem einzelnen Falle den Reststickstoff im Blute zum Teil mehrmals bestimmen zu lassen; seitdem wurde auch der bekannte Wasserversuch nach Volhard in allen Fällen angestellt, meist sogar zu wiederholten Malen, so dass dadurch die Beurteilung der Funktion der Nieren wenigstens bis zu einem gewissen Grade ermöglicht wurde.

Besondere Aufmerksamkeit wurde bei der Aufnahme der Vorgeschichte all den zahlreichen Momenten gewidmet, die ätiologisch von Bedeutung sein können. In 11 Fällen war eine gewisse hereditäre Belastung anzunehmen (Tod eines oder beider Eltern an Nierenleiden, Wassersucht, Arterienverkalkung, Schlaganfall usw.); eine Berufsdisposition in 4 Fällen (1 Maler und 3 Bierbrauer); drei Fälle hatten vor 15, 14 und 7 Jahren schon eine sichere Nierenentzündung durchgemacht. (Ausserdem gab einer an, bei früheren Erkältungen öfter

---

1) Es ist mir eine angenehme Pflicht den oben genannten Herren für ihre tatkräftige Unterstützung an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen, ganz besonders Herrn Dr. Feigl, der sämtliche Reststickstoffbestimmungen ausgeführt hat.

auch im Gesicht geschwollen gewesen zu sein, ein anderer hatte vor 4 Monaten und vor 2 Monaten angeblich eine Dunkelfärbung des Urins bei gleichzeitigen Schmerzen in der Nierengegend bemerkt, ohne sich krank zu melden; doch handelt es sich in diesen Fällen vermutlich um die ersten Symptome der später erst manifesten Erkrankung.)

Syphilis war in einem Falle sichergestellt (9 Monate vor Beginn der Nierenentzündung wegen Syphilis in Lazarettbehandlung), in drei anderen Fällen zweifelhaft. Von sonstigen Infektionskrankheiten lagen die Scharlach- und Diphtherieerkrankungen, die anamnestisch festgestellt werden konnten, so weit zurück, dass sie ätiologisch kaum in Betracht kommen konnten. Dagegen konnte in 2 Fällen eine Dysenterie als Ursache festgestellt werden, die in dem einen Falle der Nierenerkrankung unmittelbar voraufging (Beginn der Dysenterie 3 Wochen vor Feststellung der Nephritis), in dem anderen Falle 7 Monate zurücklag. In 4 Fällen waren leichtere Darminfektionen mit und ohne Fieber der Nierenentzündung 8 bzw. 4 Tage voraufgegangen. Auffallend war auch eine Nierenentzündung als Nebenbefund bei einer Malaria[1]). — Ein Patient, der bei der Aufnahme eine ausgedehnte Ichthyosis zeigte, gab an, früher längere Zeit an „nasser Flechte“ gelitten zu haben; derselbe hatte ausserdem eine gut kompensierte Mitralinsuffizienz. In 2 Fällen war eine Furunkulose bzw. Läuseekzem ursächlich anscheinend nicht unbeteiligt; ein Fall war wegen grosser Ulcera cruris dem Lazarett überwiesen; hier wurde eine schwere, in wenigen Tagen tödlich verlaufende Nephritis festgestellt.

Einer besonderen Besprechung bedarf die Angina, die nach unseren Friedenserfahrungen eine der häufigsten Ursachen der akuten Glomerulonephritis darstellt. Volhard z. B. konnte 53 von 204 Fällen, also rund 25 pCt. seiner Fälle auf eine Angina zurückführen. Es war daher selbstverständlich, dass auch bei der Kriegsnephritis von allen Seiten danach gefahndet wurde, zumal man annehmen sollte, dass die Kriegsstrapazen mit der vielfachen Gelegenheit zu Durchnässungen und Erkältungen das Auftreten von Mandelentzündungen aller Art besonders begünstigen würden. Eine Reihe von Beobachtern wollen nun in der Tat auch die im Felde beobachteten Nierenentzündungen für die grosse Mehrzahl der Fälle auf eine vorausgegangene Angina zurückführen. Citron[2]) nennt „die Tonsillitiden die häufigste Ursache“. „Zum sehr grossen Teil waren

---

1) 5 Tage nach den ersten Erscheinungen ins Lazarett aufgenommen, wo gleich Albumen (2 pM.) und Blut festgestellt wurde. Spez. Gew. 1015. Mikroskopisch: Hyaline und granulierte Zylinder, rote und weisse Blutkörperchen. Wasserausscheidung verzögert (8 Std.!), Konzentrationsfähigkeit stark herabgesetzt (1011), Reststickstoff 39 mg in 100 ccm Blut. Trotzdem wird die vorsichtig eingeleitete Chinintherapie gut vertragen. Nach 2monatiger Behandlung als Rekonvaleszent mit Spuren Albumen entlassen. — Nach 2 Monaten wegen Malariarezidiv Wiederaufnahme. Urin jetzt dauernd völlig frei von Eiweiss und Blut. Funktion normal.

2) Warschauer Verhandl. S. 386.

diese beim deutlichen Hervortreten der nephritischen Erscheinungen schon im Abheilen begriffen. Fast stets waren die Tonsillitiden äusserlich von harmlosem Aussehen. Tonsillarabszesse wurden nur vereinzelt beobachtet. Lakunäre Tonsillitis, ausserordentlich häufig in bereits vorher chronisch veränderten Mandeln, bildete die Regel." — „Der Zusammenhang zwischen der tonsillären Erkrankung und der Nephritis ist absolut sicher." Andere Autoren[1]) haben dagegen Anginen viel weniger häufig beobachtet: Knack in 17 pCt., Schittenhelm nur in 8 pCt. der Fälle; Stintzing fand bei genauen anamnestischen Erhebungen anlässlich einer Sammelforschung „nur selten voraufgehende Angina". Bei unseren Beobachtungen war eine „leichte", aber von Fieber begleitete und ärztlich festgestellte Angina nur in einem einzigen Falle (= 0,9 pCt.) anamnestisch nachweisbar. Einen geringen objektiven Befund an Tonsillen und hinterer Rachenwand, z. T. mit Kieferdrüsenschwellung, boten bei der Aufnahme 10 Fälle, von denen 6 ausdrücklich angaben, niemals Halsschmerzen gehabt zu haben; 7 Fälle gaben anamnestisch Halsschmerzen an, ohne dass ein objektiver Befund zu erheben war. Es muss also für 17 Fälle die Möglichkeit zugegeben werden, dass der lymphatische Rachenring die Eintrittspforte der Infektion gewesen ist; daraus ergibt sich unter Zurechnung der einen eben erwähnten sicheren Angina ein maximaler Prozentsatz von 16,2, — es sei aber ausdrücklich dabei betont, dass hier alle Fälle eingerechnet sind, bei denen nur irgendwelche subjektiven Angaben oder irgend ein noch so geringer objektiver Befund an eine solche Möglichkeit überhaupt denken liess. In Wirklichkeit wird die Zahl der vom lymphatischen Rachenring ausgegangenen Infektionen bei unseren Fällen wesentlich geringer sein, wenn man nicht etwa annehmen will, dass hier die Infektionserreger eindringen, ohne überhaupt irgendwelche subjektiv oder objektiv erkennbaren Symptome zu machen. Bei dieser Gelegenheit möchte ich nicht versäumen, darauf hinzuweisen, dass die in der Friedenszeit so alltägliche Angina hier an unserer Front wenigstens überhaupt ausserordentlich selten vorkommt, sie macht nur 0,57 pCt. unserer gesamten Aufnahmen aus und erschien stets nur in leichtester Form[2]). Es scheint demnach fast, — da auch andere Feldlazarette ähnliche Beobachtungen gemacht haben —, dass die typische Angina im wesentlichen eine Kulturkrankheit ist; — man denke nur an die in der Heimat mit Recht so sehr gefürchtete „Hospitalangina."

Inwieweit eine Bronchitis ätiologisch in Betracht kommt, ist schwer zu entscheiden, da ausgedehnte bronchitische Erscheinungen schon bei Beginn der akuten Nephritis so oft gleichzeitig mit der Albuminurie und den Oedemen auftreten, dass sie meines Erachtens als ein Symptom der

---

1) Warschauer Verhandl. S. 399.

2) Auch als Regimentsarzt während der ersten 10 Monate des Krieges habe ich verschwindend wenig Anginen gesehen.

Allgemeinerkrankung, aber nicht als Ursache der Nephritis aufzufassen ist. In einem ad exitum gekommenen Falle deutete allerdings das begleitende Emphysem darauf hin, dass hier die Bronchitis älteren Datums war. In einem anderen Falle gab der Patient an, früher an „Asthma" (uraemicum?) gelitten zu haben. In einem Falle folgte die Nierenentzündung einer normal verlaufenen kroupösen Pneumonie unmittelbar nach.

An die Möglichkeit einer voraufgegangenen Influenza konnte vielleicht in 8 Fällen gedacht werden, in denen unbestimmte, der manifesten Nierenentzündung 2—3 Wochen oder länger vorausgegangene, z. T. mit festgestelltem mässigen Fieber verlaufene Krankheitserscheinungen anamnestisch angegeben wurden. Möglich auch, dass ein Teil der Fälle, bei denen der lymphatische Rachenring als Eintrittspforte angenommen wurde, hierher gehört. Jedenfalls muss man sich aber meines Erachtens immer dessen bewusst sein, dass ein grosser Teil derjenigen Fälle, die wir als „Grippe" zu bezeichnen uns entschliessen, einer exakten klinisch-bakteriologischen Nachprüfung schwerlich standhalten dürfte. Es soll also hier nichts weiter damit gesagt werden, als dass in diesen Fällen eine nicht näher zu charakterisierende, zum Teil unter Fiebererscheinungen verlaufende Erkrankung der Albuminurie einige Zeit voraufgegangen ist.

Dass gerade an unserer Front mit ihren ausgedehnten Sümpfen die Angaben über Kälte und Nässe in fast allen Anamnesen wiederkehren, ist nur zu natürlich. In 3 Fällen wurde von den Patienten die Kälte allein (bei trockenem Quartier), in 9 Fällen feuchtes Quartier und in 26 Fällen die Arbeit in der Nässe bei gleichzeitig mehr oder weniger feuchter Unterkunft als mögliche Ursache der Erkrankung angegeben. Bei Beginn des Stellungskrieges waren die Schützengräben und Unterstände natürlich möglichst schnell gebaut, ohne dass dem Sumpfgelände genügend Rechnung getragen werden konnte. So kam es, dass während des nassen Herbstes und während des Winters 1915/16 mit seinem Wechsel von Frost und Tauwetter in den Gräben überall das Wasser stand und in den Unterständen die Mannschaften meist auf Pritschen über dem Wasser schlafen mussten.

In einigen Fällen kamen noch besondere Umstände hinzu; so hatte z. B. ein Fahrer einer Munitionskolonne, der ein trockenes Quartier in einem Bauernhause und sonst wenig Gelegenheit zu Durchnässung hatte, Ende März zur Rettung von Artilleriebeobachtern in der überschwemmten Stellung 9—10 Stunden im Wasser stehen müssen; unter rheumatischen Beschwerden und leichtem Fieber 8 Tage Revierbehandlung; am 22. 6. Hämaturie festgestellt, die aber vermutlich schon länger bestanden hat. Ein anderer erkrankt am 9. 3., nachdem er 3 Tage hintereinander je 2mal $1^1/_2$ Stunden nachts in hohem Schnee auf Horchposten gewesen und der feindlichen Angriffe wegen hat liegen müssen. Zunächst wegen „Magenbeschwerden" revierkrank; 5 Tage später Oedeme und Kopfschmerzen, tödliche Nephritis. Noch deutlicher ist vielleicht der ursächliche Zusammenhang bei dem Krankenwärter einer Sanitätskompagnie, der am 30. 10. bei scharfem Ostwind mehrere Stunden auf einem offenen Förderbahnwagen hat fahren müssen; am nächsten Tage ausgedehnte Oedeme, mittelschwere Nephritis.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass in 2 Fällen eventuell ein Trauma in Frage kommen könnte. In dem einen Falle stürzte der Patient beim Patrouillengang in den Schützengraben ab und klagte am nächsten Tage schon über Rückenschmerzen; 7 Tage später manifeste Nephritis. Ein anderer erlitt durch Fall bei Glatteis eine Gehirnerschütterung und war 5 Wochen in ärztlicher Behandlung gewesen; 7 Wochen später schwere Nephritis. In beiden Fällen kamen aber Nässe und Kälte ätiologisch ebenfalls in Frage; — jedenfalls möchte ich, besonders in dem zweiten Falle, einen Zusammenhang mit dem Trauma ablehnen, da schon der Zeitabstand einen solchen unwahrscheinlich macht[1]).

Körperliche Anstrengungen allein wurden in 3 Fällen als mutmassliche Ursache bezeichnet; Tragen schwerer Lasten bei den Armierungsarbeiten u. dgl. Nach den interessanten Untersuchungen von Zuntz und Schumburg über die „Physiologie des Marsches" und von Feigl und Querner[2]) bei den Teilnehmern an einem Armeegepäckmarsch, sowie nach den Beobachtungen von L. F. Meyer[3]) wissen wir, dass die Nieren auf körperliche Anstrengungen sehr häufig mit Eiweiss- und Blutausscheidung reagieren, ohne dass aber dadurch jemals eine dauernde Nierenschädigung entstand. Ich selbst habe weder während des Vormarsches noch unmittelbar nach demselben Gelegenheit gehabt, darüber eigene Beobachtungen zu machen. Jedenfalls wird man Knack beipflichten müssen, wenn er sagt: „dass eine irgendwie länger dauernde Nierenschädigung durch Anstrengung nicht vorkommt, — dass aber ganz anders die Frage liegt, wie eine bereits kranke" (und man könnte vielleicht hinzufügen, eine wenn auch noch nicht manifest kranke, aber bereits in ihrer Widerstandskraft irgendwie geschwächte) „Niere auf Ueberanstrengung reagiert".

Bei Betrachtung all der im Vorstehenden besprochenen Momente, die für die Aetiologie in Frage kommen, ist selbstverständlich zu berücksichtigen, dass in den weitaus meisten Fällen, wie bereits Hirsch in Warschau unter allgemeiner Zustimmung hervorhob, nicht ein Faktor allein, sondern mehrere zusammen gewirkt haben werden und es wird schwerlich in jedem Falle die Bedeutung jedes einzelnen Faktors abzuschätzen sein. Einen von den meisten anderen Autoren ebenfalls in Rechnung gestellten Faktor habe ich freilich bis jetzt ganz unerwähnt gelassen: das ist die Ernährung. Wir haben auf Grund unserer Erfahrung im Gegensatz z. B. zu Hirschstein, Nevermann, in Uebereinstimmung mit Sittmann-Siegert, Nonnenbruch u. a. die Ueberzeugung gewonnen, dass die Ernährung für unsere Fälle wenigstens ursächlich nicht in Betracht kommt; es wäre sonst gar nicht zu verstehen, warum

1) Vgl. Knack, Med. Klinik, 1916, Nr. 19—21: Ueber die „traumatische Nephrose" von Posner.

2) Rumpel, Warschauer Verhandl. S. 378.

3) Ebenda. S. 399.

bei der Artillerie, Kavallerie, Pionieren, Kolonnen und Sanitätsformationen, die doch genau dieselbe Feldküchen-Ernährung bekommen, die Nierenentzündung so sehr viel seltener ist. Da ausserdem im letzten Jahr die private Zukost aus der Heimat doch so gut wie vollständig aufgehört hat, so müssten die durch die Ernährung verursachten Schädigungen um so mehr hervortreten, während das Gegenteil, wie wir gesehen haben, der Fall ist; damit soll natürlich nicht bestritten werden, dass nicht einseitige und unzureichende Ernährung gelegentlich die Krankheitsbereitschaft erhöhen können, wie auch Hirsch und v. Starck[1]) hervorheben. Auch der Impfung kommt für die Entstehung der Nierenentzündung sicher keine irgend wie massgebende Bedeutung zu, trotz gelegentlich danach beobachteter Albuminurie[2]), es müssten sonst bei anderen Formationen und zumal auch bei Offizieren die Nephritiden viel häufiger sein. In 60 Fällen enthalten unsere Krankengeschichten genaue Angaben über den Termin der letzten Impfung. Vergleicht man nun die Zwischenzeit, welche von der letzten Impfung bis zum Auftreten der ersten Beschwerden verstrichen ist, so ergibt sich:

Erste Beschwerden innerhalb 3 Wochen nach der letzten Impfung: 10 Fälle (4 × Chol. 3 × Ty. 3 × Chol. + Ty.);

erste Beschwerden nach über 3 Wochen, aber vor Ablauf von 2 Monaten: 18 Fälle (6 × Chol. 10 × Ty. 3 × Chol. + Ty.);

erste Beschwerden im 3. Monat nach der letzten Impfung: 14 Fälle (2 × Chol. 10 × Ty. 2 × Chol. + Ty.);

erste Beschwerden nach mehr als 3 Monaten nach der letzten Impfung: 17 Fälle (4 × Chol. 8 × Ty. 5 × Chol. + Ty.).

Bestände wirklich ein Zusammenhang zwischen Impfung und Nierenentzündung, so müsste er doch mit einiger Regelmässigkeit in einem annähernd gleichmässigen Intervall objektiv zutage treten in ähnlicher Weise wie z. B. beim Scharlach. Da dies in keiner Weise der Fall ist, so kann ich mich nur denjenigen Autoren anschliessen, die jeden ursächlichen Zusammenhang ablehnen.

Erwähnt sei noch, dass in 5 Fällen jegliches ätiologische Moment fehlt. — Die betreffenden Patienten gaben ausdrücklich an, weder besonderer Erkältungsgelegenheit noch besonderen Anstrengungen ausgesetzt gewesen zu sein.

Ein gehäuftes Auftreten bei bestimmten Truppenteilen wurde nicht beobachtet. Dass hier und da gelegentlich 2 oder 3 Fälle bei derselben Kompagnie gleichzeitig vorkamen, erklärt sich zwanglos daraus, dass die disponierenden Momente fast überall vorhanden waren.

Als erste Beschwerden wurden in 34 Fällen Schwellungen angegeben, die sich in einigen Fällen nur im Gesicht, in anderen Fällen nur an den

1) v. Starck, Münchener med. Wochenschr. 1917. Nr. 6. Feldbeilage.

2) Rostoski, Warschauer Verhandl. S. 383.

Beinen; meist aber sowohl im Gesicht wie an den Gliedmassen, manchmal sogar am ganzen Körper zeigten. Meist bestand aber Kurzluftigkeit (in 28 Fällen = 35 pCt.), Husten und Auswurf, sowie Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit und Rückenschmerzen, letztere besonders in der Lendengegend. In anderen Fällen folgten die Oedeme den ersten Krankheitserscheinungen nach 2—10 Tagen nach. Einige Patienten wurden durch die blutigrote oder dunkelbraune Färbung des Urins zuerst auf ihre Krankheit aufmerksam und klagten dann meist über häufigen Harndrang, auch wohl über Schmerzen beim Wasserlassen. Erbrechen zu Beginn der Erkrankung war seltener, dagegen gingen oft Magenbeschwerden unbestimmter Art längere Zeit voraus. Thermometrisch festgestelltes Fieber gleich zu Anfang oder wenigstens bei der Aufnahme ins Revier war in 13 Fällen vorhanden, bei 2 dieser Fälle auch Herpes labialis; ausgeprägter Schüttelfrost wurde ausserdem, abgesehen von der oben erwähnten Malaria, in 2 Fällen angegeben, in 6 Fällen wollen die Patienten anfangs Frostgefühl gehabt haben, waren allerdings nicht gemessen; doch wird für etwa $^1/_4$ der Fälle ein fieberhafter Beginn angenommen werden müssen. In einem sehr grossen Teil der Fälle geben die Patienten ausdrücklich an, sich bis zum Beginn der fast blitzartig auftretenden Erkrankung vollkommen wohl gefühlt und jeden Dienst ohne alle Beschwerden mitgemacht zu haben — merkwürdigerweise war gerade bei diesen oft kein Fieber nachweisbar; so z. B. ein Patient, der als erste Krankheitserscheinung ein nachts eintretendes plötzliches Spannungsgefühl in beiden Beinen bemerkt, die am nächsten Morgen so geschwollen sind, dass er nur mit Mühe die Stiefel anziehen kann; trotzdem an diesem Tag noch Dienst getan; dann stellen sich Harndrang, Schmerzen in den Hüften und Kurzluftigkeit ein, daher am nächsten Tage Krankmeldung im Revier und am übernächsten Tage Aufnahme im Feldlazarett mit hochgradigen Oedemen, Aszites, Hydrothorax, Hämaturie usw. unter dem Bild schwerster akuter Nephritis — dabei waren noch keine 3×24 Stunden verstrichen, seitdem der Patient die allerersten Beschwerden verspürt hatte und Fieber war weder hier noch im Revier festzustellen. Dieser Fall stellt aber nur ein typisches Beispiel dar. —

Sehr verschieden lang war nun die Zeit, die von dem Auftreten der ersten Beschwerden bis zur Aufnahme ins Feldlazarett verstrich. 38 unserer 84 Fälle (45 pCt.) kamen bereits im Laufe der ersten Krankheitswoche, viele von ihnen schon am 2. oder 3. Krankheitstag zur Aufnahme, 22 Fälle (= 26 pCt.) im Laufe der zweiten, 10 Fälle (= 12 pCt.) im Laufe der dritten, 4 Fälle (= 5 pCt.) im Laufe der vierten Woche; 6 Fälle im zweiten Monat, 2 Fälle erst 4 Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden. Dabei sind fast durchweg die schwersten Fälle unter denjenigen, die bereits in der ersten Woche, ja sogar in den allerersten Tagen zur Aufnahme kamen. Das erklärt sich offenbar dadurch, dass die Krankheiterscheinungen hier so überraschend und stürmisch ein-

setzten, dass sie nicht zu verkennen waren und sofort zur Krankmeldung und schleunigen Ueberführung ins Lazarett Veranlassung gaben. Und es ist wohl kein Zufall, dass unsere Fälle mit tödlichem Ausgang erst verhältnismässig spät, nämlich am 9., 10., 17. und 23. Krankheitstage ins Feldlazarett kamen; der 5te war sogar längere Zeit wegen Ulcera cruris schon in Revierbehandlung gewesen, und seine Nephritis wurde, wie bereits erwähnt, erst hier auf der chirurgischen Abteilung als Nebenbefund erhoben. Bei einer leichten postfebrilen Albuminurie mag es oft nicht viel ausmachen, ob sie sofort oder erst nach einiger Zwischenzeit in stationäre Behandlung kommt — bei den ganz akut mit Dyspnoe und Hämaturie oder Oedemen einsetzenden Fällen dagegen kann schon ein einziger Tag, den sie länger Dienst tun, von entscheidender Bedeutung werden.

Wenden wir uns nun zum klinischen Verlauf, so muss ich zunächst auf meine obigen Ausführungen Bezug nehmen, in denen ich die Gründe auseinandersetzte, weshalb eine exakte Prüfung der Funktion uns im Feldlazarett mit seinen beschränkten Hilfsmitteln nicht möglich war. Daraus ergibt sich, dass eine exakte Klassifizierung der Fälle nach der modernen Einteilung illusorisch sein muss. Wenn ich dennoch eine gewisse Gruppierung versuche, so geschieht dies mit allem Vorbehalt und um zu zeigen, dass immerhin auch mit beschränkten Hilfsmitteln eine gewisse Sonderung der Fälle möglich ist.

Reine Nephrosen habe ich nicht zu Gesicht bekommen. Diejenigen Fälle, welche mit hochgradigen Oedemen und Transsudaten einhergingen und mit hochgradiger Albuminurie, zeigten ausnahmslos eine meist makroskopisch, mindestens aber chemisch nachweisbare Hämaturie, so dass sie der „Mischform“ („mit nephrotischem Einschlag“) zugeteilt werden mussten.

Dem ersten Stadium der reinen akuten diffusen Glomerulonephritis ohne Oedeme glaube ich 24 von 84 Fällen zurechnen zu müssen (28,6 pCt.). Diejenigen 9 Fälle davon, bei denen eine Reststickstoffbestimmung sowie die einfache Funktionsprüfung gemacht werden konnte, gebe ich in nachstehender Tabelle wieder. Klinisch zeigten alle 24 Fälle eine Hämaturie, die meist, wenn nicht makroskopisch, so doch chemisch, in mehreren Fällen aber auch nur mikroskopisch nachweisbar war. Albumengehalt meist gering, zum Teil zeitweilig gang fehlend (Fall 8) oder sehr schnell verschwindend.

Der Wasserversuch ergibt meist eine mässige Verzögerung der Wasserausscheidung, sowie eine mässige Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit; in denjenigen Fällen (7, 8 und 9 der Tabelle), bei denen der Wasserversuch nach einigen Wochen wiederholt wurde, war eine deutliche Besserung der Funktion wenigstens hinsichtlich der Wasserausscheidung festzustellen. Der Reststickstoff war in einigen Fällen leicht erhöht, in anderen völlig normal. Urämische Erscheinungen wurden bei dieser Gruppe nie beobachtet. Ob etwa einige dieser Fälle der herdförmigen Glomerulonephritis zuzurechnen sind, konnte ohne Blutdruckbestimmung nicht entschieden werden. —

Akute diffuse Glomerul[...]

Laufende Nr.	Name	Alter, Jahre	Beruf	Truppe	Im Felde seit	Ursache	Erste Beschwerden	Lazarett-aufnahme am ? Krank-heitstage
1	D.	43	Fabrik-arbeiter.	Inf.	?	Malaria (Angina?)	19.5.16. Kopfschmerzen. Mattigkeit. 29.5.16. Alb. +	8. Tag
2	Gr.	22	Landw. Arbeiter.	Inf. (M.-G.-K.)	2. 12. 14	Schwere körperliche Anstrengung (Tragen schwerer Stämme u. Schienen).	5.6.16. Rückenstiche. Hustenreiz.	16. Tag
3	Ul.	30	Arbeiter.	Armier.-soldat.	24. 5. 15	Arbeit im Sumpf, dauernd nasse Füsse.	16. 6. 16. Druck im Unterleib, Schlaffheit. 17.6.16. Kopfschmerzen und Husten.	5. Tag
4	H.	32	Kapell-meister.	Fahrer bei Munitions-Kol. (Art.)	6. 8. 14	Vor etwa 10 Wochen 9—10 Stunden im Wasser gestanden. 8 Tage revierkrank mit leichtem Fieber.	22. 6. 16. Husten-, Kopf- und Rückenschmerzen. Mattigkt. 24. 6. 16. Urindrang, blutiger Urin, Schmerzen.	6. Tag
5	Dr.	26	Bäcker-meister.	Sanitäts-Uffz.	6. 10. 14	Feuchter Unterstand (Grundwasser).	28.6.16. Kreuz- und Kopfschm., Uebelkeit, Kurzluftigkeit, Fieber. 11. 7. 16. Krankmeldung. Harndrang. Im Rev. Alb. +	14. Tag
6	Jo.	40	Hof-besitzer.	Inf.	8. 6. 16	Arbeit im Wasser. (Grundwasser.)	7. 7. 16. Rückenschmerzen Schwellg. bdr. Arme u. Hände und des rechten Unterschenkels. 11. 7. 16. Harndrang ohne Schmerzen.	6. Tag
7	Hi.	38	Tischler.	Armier.-soldat.	16. 1. 16	Oft bis zum Knie im Wasser gestanden. Kaltes Nachtlager.	21. 8. 16. Mattigkeit, Kopfschmerzen, dunkle Urin. 24. 8. 16. Krankmeldung. Im Revier roter Urin.	8. Tag (38,2)
8	Ko.	20	Maler.	Inf.	?	Dysenterie (klin.) seit Anfang Aug. 1916.	Anf. Aug. Durchfall, Erbrechen, Kopf- u. Leibschmerzen. 26.8. Benommenheit, hohes Fieber, Erbrechen (im Revier). Herpes. Alb. 0,5pM.	34. Tag
9	E.	43	Seiden-band-weber.	Armier.-soldat.	5. 12. 14	Arbeit im Wasser.	4. 10. 16. Atembeschwerden, Magenschmerzen, Urin bräunlich. Bei der Aufnahme Kopf- und Lendenschmerzen.	7. Tag

ephritis. I. Stadium.

Urin															
Eiw. pM.	Blut	Mikroskop. Befund	Menge	Spez. Gew.	Reaktion	Oedeme	Transsudate	Herz	Blutdruck	Augen	Wasserversuch in 4 St.	Konzentration	Reststickstoff mg	Urämie	Dauer der Lazarettbehandlung. Verlauf u. Entlassungsbefund
2	Chem. + Mikr. +	Mässig reichl. hyal. u. gran. Zyl. u. Nierenepithelien. Reichl. rote Blutkörp.	1600	1015	s.	—	—	o. B.	? +	—	980	1011	39	—	56 Tage Laz.-Behldg. Chinin gut vertragen. Entl.-Bef.: Alb. Sp. Mikr. mässig reichl. rote Blutkörperchen.
0,5	Chem. +	Reichliche gran. Zyl. Wenig rote und weisse Blutkörperchen.	1400	1028	s.	—	—	o. B.	P. 56 +	—	1670	1035	34	—	27 Tage Laz.-Behldg. Entl.-Bef.: Albumen 0,5 pM. Blut chem. 0. Mikr. nur vereinzelte rote Blutkörperchen.
2,7	Chem. 0	Hyal. u. gran. Zyl., rote u. weisse Blutkörperchen.	1040	1025	s.	Gering (Füsse, Unterschenkel und Gesicht).	Geringer Aszites.	o. B.	? P. 60	—	1260	1028	42	—	24 Tage Laz.-Behldg. Entl.-Bef.: Alb. Sp. Blut chem. 0. Mikr. nur wenige Leukozyten.
Sp.	Mikr. +	Massenhaft rote u. weisse Blutkörperchen, weniger Nierenepithelien.	1500	1015	s.	—	—	o. B.	? P. 56	—	1000	1015	35	—	17 Tage Laz.-Behdlg. Entl.-Bef. Alb. Sp. Blut chem. 0. Schatten rot. Blutkörperchen.
0	Chem. 0 Mikr. +	Reichl. r. u. w. Blutk. u. Nierenepith. massenhaft mit doppelt lichtbrech. Substanz.	1400	1018	s.	—	—	o. B.	P. 60 ?	—	1340	1032	28	—	11 Tage Laz.-Behdlg. Entl.-Bef.: Alb. 0. Blut chemisch und mikroskopisch. 0.
0 ät. p.	Chem. 0 Mikr. +	Geringe Schatten roter Blutkörperchen und weisse Blutkörperchen.	1200	1018	s.	Leichte Oedeme der Unterschenkel.	—	o. B.	P. 66 norm.	—	1790	1029	42	—	10 Tage Laz.-Behdlg. Entl.-Bef.: Alb. Sp. Blut chem. 0. Mikr. reichl. rote u. weisse Blutkörperchen und Nierenepithelien.
,5	++	Massenhaft r. Blutk. u w. Blutkörp Später auch reichl. hyal. gran. u. epitheliale Zylinder.	1600	1015	schw. alk.	—	—	o. B.	P. 60 +	—	30. 8. 900 8. 9. 1700	1016 1016	41	—	19 Tage Laz.-Behdlg. 3 Gelatineinjekt. Urin strohgelb. Alb. Sp. Blut chem. 0. Mikr. vereinzelte rote Blutkörperchen.
)	0	Keine Formelemente.	1400	1000	s.	—	—	o. B.	?	—	16. 9. 1320 19. 10. 1640	1029 1028	53	—	44 Tage Laz.-Behdlg. Entl.-Bef.: Albumen 1,4 pCt. Blut chem. 0, mikr. +. Mikr. vereinz. hyal. und gran. Zyl., wenige r. Blutk. u. Nierenepith.
,2	Chem. 0	Hyaline und rote Blutk. Zylinder, weisse Blutkörperchen u. Nierenepithelien.	1800	1019	s.	Gering (Unterschenkel).	—	o. B.	? P. 60	—	11. 10. 1100 25. 10. 1620	1024 1027	42	—	17 Tage Laz.-Behdlg. Entl.-Bef.: Albumen 0,5 pM. Blut chem. 0. Mikr. nur vereinz. rote Blutkörperchen.

Misch

Laufende Nr.	Name	Alter, Jahre	Beruf	Truppe	Im Felde seit	Ursache	Erste Beschwerden	? Tag der Lazarett-aufnahme
1	Sa.	43	Presser.	Inf.	28. 10. 15	23. 2. 16. Comm. cerebri. Viel Durchnässung.	16. 5. 16. Spannung in beiden Beinen. 17. 5. 16. Starke Schwellung beider Beine, Harndrang, Kreuzschmerzen, Kurzluftigkeit.	3. Tag.
2	Ze.	44	Fleischer.	San.-Komp.	3. 16.	30. 10. 16. Auf offenen Förderbahnwagen bei scharfem Ostwind. Oefter leichte Erkältungen.	31. 10. 16. Schwellung im Gesicht, an Armen und Beinen.	2. Tag
3	Uffz. S.	39	Packer.	Art.	13. 2. 16.	Sumpfige Stellung, feuchter Unterstand.	19. 9. 16. Schnupfen und Kopfschmerzen. 21. 9. 16. Husten und Brustschmerzen. 22. 9. 16. Atemnot, Oedeme. Oligurie. Urin rötlich.	6. Tag

II. Stadium: Chronische diff

Laufende Nr.	Name	Alter, Jahre	Beruf	Truppe	Im Felde seit	Ursache	Erste Beschwerden	? Tag der Lazarett-aufnahme
1	Ra.	37	Bierbrauereibesitzer.	Art.	12. 3. 16.	1909 bereits wegen chron. Nephritis in Bad Brückenau.	18. 7. 16. Durchfälle, Kopfweh, Frostgefühl, Rückenschmerzen, Druck im Unterleib. Oligurie.	6. Ta
2	W.	33	Landwirt.	Art.	Anfang Okt. 16	1905. Nierenentzündung. Dekapsulation links. Jetzt: Körperliche Anstrengungen.	Anf. Dez. 16 Rücken- und Leibschmerzen; später schmerzhafte Steifigkeit der Glieder und Kreuzschmerzen.	Etwa 70 Ta

Die Mischform (Volhard), d. h. akute diffuse Glomerulonephritis mit mehr oder weniger starkem „nephrotischen Einschlag" war die häufigste Form: 38 Fälle = 45 pCt.[1]) Die Mehrzahl dieser Fälle mit

1) Drei typische Beispiele enthält die obenstehende Tabelle.

rm.

Urin: Eiw. pM.	Urin: Blut	Urin: Mikroskop. Befund	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Reaktion	Oedeme	Transsudate	Herz	Blutdruck	Augen	Wasserverbr. n. Volhard-Fahr: Ausscheidg. in 4 Std. ccm	Wasserverbr. n. Volhard-Fahr: Konzentration	Reststickstoff mg	Urämie	Dauer d. Lazarettbehandlung. Verlauf und Entlassungsbefund
6	Makr. + Chem. +	Massenhaft rote Blutkörperchen, wenig hyal., granul. u. epithel. Zylinder.	400	1027	s.	+++	Aszites. Hydrothorax.	o. B.	? P. 48	—	21./22. 7. 16 **980**	 **1012**	10. 7. **48** 25. 7. 25	21. 6. Heftige Kopfschmerzen. Prophyl. Venaesektio 350 ccm mit nachfolgender NaCl-Injektion.	70 Tage Lazarettbehandlg. Entl.-Bef.: Noch immer leichte Oedeme am Untersch. u. Rückseite der Obersch. Alb.: 2 pM. Blut 0. Mikr. r. und w. Blutk., vereinz. Zyl. Mässig reichliche Nierenepithelien mit doppelt lichtbr. Substanz.
9	Makr. + Chem. +	Reichliche hyal., gran. u. rote Blutk. Zyl., reichl. rote Blutkörp., massenh. Leukoz. u. Nierenep.	500	1019	s.	+ Gesicht, Rücken, Unterschenkel u. Rückseite der Obersch.	—	1. Ton üb. d. Pulm. mit leise blas. syst. Geräusch.	+? P. 40	—	2. 11. 16 **280** 25. 11. 16 1610	 **1023** **1025**	2. 11. **70** 25. 11. **48**	—	48 Tage Lazarettbehandlg. Entl.-Bef.: Alb. 0,8 pM. Blut: chem. +. Mikr.: nur w. Blutk. u. Nierenepithelien.
10	Mikr. + Chem. +	Reichliche gran. hyal. epithel. Zyl. Rote u. weisse Blutkörp., Nierenepithelien.	600	1020	s.	+++	Aszites. Hydrothorax.	o. B.	? P. 66	—	27. 9. 16 **100** 22. 10. 16 **380** 13. 12. 16 **1050** 23. 1. 17 **1380** 19. 3. 17 **1030**	 **1020** **1023** **1017** **1016** **1020**	27. 9. **73** 13. 12. **33**	—	6 Mon. Lazarettbehandlg. Jetzt: Albumen 0,5 pM. Blut: Benzidin +. Mikr.: Viel r., vereinzelte w. Blutk. Vereinzelte hyal. u. gran. Zyl.

omerulonephritis ohne Niereninsuffizienz.

Eiw. pM.	Blut	Mikroskop. Befund	Menge	Spez. Gew.	Reaktion	Oedeme	Transsudate	Herz	Blutdruck	Augen	Ausscheidg.	Konzentration	Reststickstoff	Urämie	Dauer / Verlauf
,5	Chem. 0	Granul. Zyl., rote u. weisse Blutkörp. Vereinzelte Nierenep.	700	1025	s.	—	—	o. B.	?	—	**990**	1033	39	—	5 Tage Lazarett-Behandlg. Entl.-Bef.: Alb. 0,5 pM. Mikr.: nur vereinzelte Leukozyten.
,5	Chem. 0 Mikr. +	Vereinzelte rote und weisse Blutk. u. Nierenepithelien.	1000	1024	s.	—	—	Nach links verbreitert. 2. Aortenton klappend.	Erhöht.	—	1540	1031	24	—	40 Tage Lazarett-Behandlg. Jetzt: Alb. 0,5 pM. Vereinzelte Lymphozyten u. Nierenepithelien.

ihren starken Oedemen und Transsudaten und der meist von vornherein sehr auffallenden Dyspnoe machte gleich bei der Aufnahme einen recht bedrohlichen Eindruck, wie ja auch Volhard schon hervorhebt, dass „oft ein gewisser Parallelismus zu konstatieren ist zwischen Stärke des

Hydrops, Höhe der Blutdrucksteigerung und Schwere der Nierenentzündung, ohne dass von einem gesetzmässigen Verhalten die Rede ist" (V. S. 117). Der Eiweissgehalt war meist hoch und betrug bis zu 40 pM.!, die Urinmenge vermindert, der Puls verlangsamt bis auf 40 Schläge pro Minute. Der Wasserversuch, der freilich zur Zeit der noch bestehenden Oedeme mit Vorsicht zu beurteilen ist, zeigt anfangs eine erhebliche Verzögerung der Wasserausscheidung bei mehr oder weniger starker Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit — die fortschreitende Besserung zeigt sich deutlich in einer Besserung beider Funktionen; der anfangs mässig erhöhte Reststickstoff sinkt ebenfalls entsprechend der gebesserten Funktion ab. Urämische Erscheinungen in 3 Fällen: in dem einen Falle nur Uebelkeit und starke Kopfschmerzen, in den beiden anderen Fällen ausgeprägte schwere eklamptische Urämie. Während 2 Fälle nach entsprechender Therapie (Venaesectio von 400 ccm, einmal mit nachfolgender NaCl-Infusion, das andere Mal ohne eine solche) sich schnell besserten, kam der dritte — trotz dreimaliger Venaesectio à 400 ccm in 3 Tagen und trotz Lumbalpunktion — ad exitum.

Arm.-Soldat B., 29 Jahre. Seit dem 6. 11. 1915 im Felde, allen Dienst ohne Beschwerden mitgemacht. Am 1. 2. 16 erste Beschwerden: Schwäche, Spannung über dem Leib, Schwellung der Füsse. Am 17. 2. Aufnahme im Feldlazarett. Klagt über Kurzluftigkeit, Spannung des Leibes, Husten mit wenig Auswurf, Reissen im linken Arm.

Aufnahmebefund: Kräftig gebauter Mann mit etwas gedunsenem Gesicht, allgemeinem Hydrops der Haut nebst starker Schwellung der Beine und Füsse. Venenpuls am Halse. Hydrothorax beiderseits bis zum 5. bzw. 6. Brustwirbeldornfortsatz, Herzspitzenstoss weder sichtbar noch fühlbar, absolute Dämpfung rechts bis zur Mitte des Sternums, sonst Herz ohne Besonderheiten; Puls 84, etwas gespannt. Mässiger Aszites. Milz eben palpabel. Uebrige Organe ohne Besonderheiten. Ophthalmoskop. 0. Urin: Fleischwasserfarbig, spärlich; 7,5 pM. Albumen. Blut: Chem. + (Hellerscher Probe); nach Ausfällung des Eiweisses auch Fehling +. Reaktion sauer (Urometer damals nicht vorhanden). Mikroskopisch: Rote und weisse Blutkörperchen, hyaline, granulierte und vereinzelte epitheliale Zylinder, reichlich Nierenepithel. — Behandlung: Bettruhe, Nierendiät, Schwitzkur.

18. 2. Urinmenge 1300 ccm.

19. 2. Befinden leidlich, Atemnot noch vorhanden. Heftige Schmerzen im ganzen linken Arm. Objektiver Befund unverändert. Urinmenge 600 ccm.

20. 2. Hochgradige Dyspnoe, Gesicht zyanotisch, etwas rostfarbenes Sputum. Objektiv: Rechts hinten unten Bronchialatmen mit reichlich feinblasigem Rasseln, über der übrigen Lunge reichliches Giemen und Pfeifen, Galopprhythmus am Herzen; Puls 132, klein, aber regelmässig. Atmung 44, sehr angestrengt. Lebhafte Unruhe und Angstgefühl. Urinmenge 800 ccm. Temperatur 37,7°. — Digalen. — Abends akutes Lungenödem und akute Herzdilatation: schwerste Dyspnoe, Trachealrasseln, pflaumenbrühfarbenes Sputum. Herzspitzenstoss 2 Finger breit links von der linken Brustwarzenlinie deutlich sichtbar und fühlbar. Sehr starker Schweissausbruch. Venaesectio (400 ccm), Digalen, Senfpflaster, später Morphium 0,02.

21. 2. Nacht leidlich ruhig. Temperatur 38,5°. Puls 120. Atmung 40. Sonst Status idem. Urinmenge 600 ccm. Albumen 0,5 pM. Sacch. 0.

22. 2. Starker Hustenreiz, Atemnot, reichlicher rostfarbener Auswurf, Zyanose. Urinmenge 500 ccm.

23. 2. 9 Uhr vorm. eklamptisch-urämischer Anfall: Bewusstlosigkeit, schwer röchelnde Atmung, weite, reaktionslose Pupillen, starke Zyanose, Puls 160, sehr gespannt. — Venaesectio 400 ccm, dann heisse Packung, Kampfer, Digalen. — 5 Uhr nachm. neuer eklamptisch-urämischer Anfall. Nochmalige Venaesectio 400 ccm, Senfpflaster. Patient ist immer noch bewusstlos. Temp. 38,8°. Urinmenge 1450 ccm, Albumen 0,5. Sacch. 0. Azetessigsäure 0.

24. 2. Immer noch bewusstlos; bekommt Milch als Tropfklystier. 4 Uhr 30 Min. nachm. Lumbalpunktion: 25 ccm, wasserklarer Liquor, anscheinend nicht unter sehr hohem Druck stehend. Urinmenge 700 ccm. Albumen negativ! Mikroskopisch nur reichlich Leukozyten und Schatten roter Blutkörperchen.

25. 2. 6 Uhr 45 Min. vorm. Exitus, ohne dass Pat. wieder zum Bewusstsein gekommen und ohne dass weitere Krampfanfälle auftraten.

Obduktionsbefund: Hypertrophia, Dilatatio und Myodegeneratio cordis. (Im linken Herzen, unmittelbar an der Herzspitze ein wandständiger, mit der Wandung adhärenter Thrombus von Haselnussgrösse, trocken, ziegelrot, im Zentrum erweicht.) Oedema pulmonum, bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen. Milz: 12 : 7,5 : 2,5 cm, schlaff, graurot, Zeichnung verwaschen. In der Bauchschlagader einige strichförmige, gelbe Verfettungsstellen der Intima. Trübe Schwellung der Nieren (die Kapsel ist schwer abziehbar; die Rindenschicht quillt etwas über die Umgebung hervor und ist wie gekocht, leberartig und trübe. Die Marksubstanz hebt sich in der Peripherie durch dunkelroten Farbenton von der Rinde ab; im übrigen ist sie grau. Konsistenz schlaff, aber nicht brüchig; mittlerer Blutgehalt). Parenchymatöse Trübung der Leber. Schwellung der Mesenterialdrüsen. Schleimhautblutungen in Magen und Darm. — Gehirnsektion aus äusseren Gründen unterblieben.

Histologischer Befund der zur Untersuchung eingesandten Nierenstücke: „Ausgesprochene akute diffuse Glomerulonephritis mit spärlichen Hämorrhagien und sehr geringen (am Gefrierschnitt nachweisbaren) Veränderungen in den Kanälchen." (Prof. Löhlein.)

Ganz ohne urämische Erscheinungen verlief ein anderer hierher gehöriger Fall, der aber ebenfalls schweres Lungenödem und Herzinsuffizienz zeigte.

Wehrmann Th. von einem Landsturmbataillon. 36 Jahre alt. Am 5. 10. 1916 plötzlich erkrankt: Luftmangel, Husten, Kopfschmerzen. Vom 6.—12. 10. Revierbehandlung. Kein Fieber. Glaubt beim Postenstehen in den kalten Nächten sich erkältet zu haben. Wird als Asthma bronch. behandelt. Am 13. 10. plötzlich starke Schwellung der Beine, Aszites. — Urin: Eiweiss ++. Ins Feldlazarett überführt (8. Krankheitstag).

Aufnahmebefund. Hochgradige Dyspnoe. Atmung 32, weithin hörbar, unter Zuhilfenahme der sekundären Atemmuskulatur. Schaumiger, schleimiger Auswurf. Temp. 38,1°. Puls 80, gespannt. Gesicht gedunsen, starke Oedeme (Unter- und Oberschenkel, Rücken, Hodensack und Glied), Hydrothorax und Bronchitis. Aszites. Herz ohne Besonderheiten. — Urin braun, Albumen 0,7 pM. Sang. + (van Deen). Mikroskopisch: Reichlich Zylinder aller Art, auch vereinzelte rote Blutkörperchen. Zylinder. Reichlich rote und weisse Blutkörperchen und Nierenepithel. — Reststickstoff im Blut: 50 mg in 100 ccm. Temp. abends 38,6°. Blutig-schaumiger Auswurf. Sensorium frei. — Behandlung: Digalen intravenös, Morphium 2 × 0,01. Milch 800 ccm pro die.

15. 10. Rasselnde, laut hörbare Atmung, dabei meist Halbschlaf. Venaesectio 350 ccm, danach Kampferöl 5 ccm. Patient reagiert auf Anrufen, fühlt sich angeblich besser. Lungen- und Herzbefund unverändert, ebenso die Oedeme und der Aszites. Mässige Zyanose des Gesichts. Atmung 24. Puls 90, schlecht zu fühlen und klein. Digaleninjektion. 6 Uhr 15 Min. Exitus.

Obduktionsbefund: Hypertrophia, Dilatatio et Myodegeneratio cordis. Hydrothorax beiderseits. Oedema pulmon. Mässiger Aszites. Schwellung der Nieren (linke Nierenkapsel fettreich, leicht abziehbar, etwas vergrössert, stellenweise fötale Lappung. Oberfläche glatt, Schnittfläche blutreich, dunkelgraurot; Rinde getrübt, nicht vorquellend; die Papillen heben sich durch etwas dunkleren Farbenton von der Schnittfläche ab, Konsistenz derb. Nierenbeckenschleimhaut mit kleinsten, punktförmigen Blutungen. Rechte Niere gleicht im wesentlichen der linken, vereinzelte punktförmige Blutungen an der Oberfläche. Im Nierenbecken ist die Schleimhaut mit Eiter bedeckt). Schleimhautblutungen im Magen sowie im Darm an der Uebergangsstelle zum Dickdarm und im Anfangsteil des Blinddarms. Gehirn o. Bes., von normalem Blutinhalt.

Histologischer Befund der exzidierten Nierenstückchen: „Typische akute Glomerulonephritis mit ihren typischen, auf den Glomerulus beschränkten Veränderungen. An den Epithelien der Hauptstücke waren degenerative Veränderungen nicht nachweisbar.“ (St.-A. Nicol.)

Hier schliesst sich ein dritter Fall an, der als subakute Glomerulonephritis zu bezeichnen ist, ohne nephrotischen Einschlag, aber doch den eben beschriebenen Fällen sehr nahe steht.

Unteroffizier Kl., 46 Jahre, Glasschleifer, seit 25. 5. 1915 beim Armierungsbataillon im Felde. Bisher stets gesund. Hereditäre Belastung? (Vater an „Wassersucht“ gestorben). — Am 26. 3. 1916 plötzlich erkrankt mit Kurzluftigkeit, Husten und Auswurf. Am 4. 4. dem Feldlazarett überwiesen (10. Krankheitstag).

Aufnahmebefund: Gedunsenes Gesicht, angestrengte Atmung (24 pro Min.). Emphysema pulmon. Herz überlagert, Puls 88, anscheinend nicht gespannt. — Urin spärlich, Albumen 7,5 pM., spez. Gew. 1017. Sang. + (van Deen). Mikroskopisch reichlich rote und weisse Blutkörperchen, reichlich hyaline Zylinder, weniger granulierte und epitheliale Zylinder.

5. 4. Hochgradige Atemnot. Zyanose des Gesichts, starker Schweissausbruch. Trachealrasseln, rötlich-schaumiges, pflaumenbrühartiges Sputum. Puls 120, leidlich kräftig. Temperatur normal. Venaesectio 400 ccm. Kampferinjektion, Senfpflaster. Abends Morphium 0,01.

6. 4. Zustand erheblich besser. Urinmenge 1100 ccm, Albumen Spuren, spez. Gew. 1023. Sang. negativ. Mikroskopisch: Mässig reichliche Schatten roter und weisser Blutkörperchen, vereinzelt hyaline Zylinder.

7. 4. 4 Uhr vorm. plötzlich Exitus.

Obduktionsbefund: Hypertrophia, Dilatatio et Myodegeneratio cordis. Sclerosis art. coronariae. Emphysema et Oedema pulmon. Hypostase des linken Unterlappens. Bronchitis purulenta. Nieren: Kapsel leicht abziehbar, Rinde trübe, gelblicher Farbton, nicht verbreitert, Zeichnung ziemlich deutlich. Schnittfläche blassgraurot, Konsistenz derb.

Histologischer Befund: „Nicht mehr ganz frische Glomerulonephritis, deren Dauer sehr schwer zu schätzen ist, meines Erachtens aber mehrere Wochen betragen haben muss; jedenfalls sind die akuten Veränderungen an den Glomeruli schon abgeklungen, während die Kanälchenhauptstücke Epithelveränderungen aufweisen.“ (Löhlein.)

Beim Vergleich dieser 3 Todesfälle ist eine auffallende Aehnlichkeit im Verlauf sowohl wie im Obduktionsbefund vorhanden: alle drei sind nicht „an den Nieren“ gestorben; das ist bei der verhältnismässig guten Urinmenge und dem mässigen bzw. sogar geringen Eiweissgehalt zum mindesten sehr wahrscheinlich, da nach dem anatomischen Befunde keine

sekundäre Schrumpfniere vorlag; die an sich nur unbedeutende Erhöhung des Reststickstoffs im Blut bei dem 2. Fall ist wenig verwertbar, da Patient eiweissarm ernährt worden ist. In allen 3 Fällen war dagegen eine hochgradige Herzschwäche und dadurch verursachtes akutes Lungenödem die eigentliche Todesursache. Das tiefe Koma bei dem ersten Falle mit der besonders anfangs vorhandenen grossen motorischen Unruhe liess freilich an echte azotämische Urämie denken, — dagegen sprachen aber die weiten, reaktionslosen Pupillen. Auch an ein diabetisches Koma musste bei der anfangs positiven Fehling'schen Probe gedacht werden, da indessen die Zuckerproben später stets negativ waren, ebenso wie die Prüfung auf Azetessigsäure, so bleibt nur die Annahme einer eklamptischen Urämie. Dass der intralumbale Druck nicht wesentlich erhöht war, spricht nach Loeschke und Volhard (l. c. S. 130) nicht dagegen, da infolge der Schwellung des Gehirns die Gehirnventrikel völlig verschlossen sein können, so dass es in solchen Fällen auch „zu einem Absinken des Lumbaldruckes, ja zu einem Versiegen der Lumbalflüssigkeit kommen kann". In allen 3 Fällen fand sich in mensa eine hochgradige Hypertrophie und Dilatation des Herzens mit deutlicher Myokarditis, wodurch das terminale Lungenödem verursacht war; auch der makroskopische sowie der mikroskopische Befund der Nieren sind sehr ähnlich, nur handelt es sich in dem letzteren Falle um einen schon älteren Prozess.

Im Gegensatz zu diesen 3 Fällen handelt es sich bei dem jetzt zu besprechenden Falle, der ebenfalls ad exitum kam, um eine an das akute Stadium unmittelbar sich anschliessende echte Niereninsuffizienz, die in der achten Woche nach Beginn der ersten Krankheitserscheinungen zum Tode führte.

Gefreiter M., Inf., 41 Jahre. Bisher angeblich stets gesund. Seit April 1915 im Felde. Am 6.—9. 3. 1916 3 Tage hintereinander je $2 \times 1^1/_2$ Stunden im hohen Schnee auf Horchposten gestanden und hat sich bei feindlichen Angriffen auch hinlegen müssen. Am 9. 3. Krankmeldung wegen „Magenschmerzen"; 5 Tage Revierbehandlung. Trotz Anschwellung der Beine und dauernder Kopfschmerzen noch 14 Tage Dienst getan! Am 2. 4. dem Feldlazarett überwiesen (23. Krankheitstag).

2. 4. Aufnahmebefund: Gesicht und Schleimhäute blass, sehr starke, teigige Schwellung beider Unterschenkel und der Rückseite der Oberschenkel. Verstärkung des 2. Aortentons. Hypostase beider Unterlappen. Puls 64, gespannt. Kurzluftigkeit. Augenhintergrund ohne Besonderheiten. Urin: Menge 550 ccm, spez. Gew. 1025, Albumen 0,5 pM. Sang. chem. 0. Mikroskopisch: Massenhaft hyaline und granulierte, epitheliale und rote Blutkörperchen-Zylinder. Mässig reichliche verfettete Nierenepithelien, runde Zellen mit grossen Tröpfchen lichtbrechender Substanz. Karellkur.

Nach 12 Tagen beginnt die Urinmenge anzusteigen und erreicht am 19./20. 4. 1250 ccm. Trotzdem keine Tendenz zur Besserung. Grosse Appetitlosigkeit, hochgradige Blässe des Gesichts und der Schleimhäute. Oedeme bessern sich, Aszites noch vorhanden. Sonst objektiver Befund unverändert. Urin: Albumen 8 pM. Sang. chem. +.

27. 4. Starke Kurzluftigkeit, Kopfschmerzen, Durchfälle. Urinmenge erheblich abnehmend, dunkelrotbraun: 250 ccm mit 7 pM. Albumen. Venaesectio (300 ccm). Digalen.

1. 5. Kurzluftigkeit unverändert. Sensorium frei. Seit gestern Anurie, vikariierende Durchfälle. Starker Foetor ex ore. Pupillenreaktion erhalten. Temperatur seit 2 Tagen subfebril.

2. 5. Unter leichter Benommenheit und trotz Koffein, Digalen und Kampfer immer kleiner und schwächer werdender Puls. 2 Uhr 30 Min. morgens Exitus. (53. Krankheitstag.)

Obduktionsbefund: Dilatation und Hypertrophie beider Ventrikel, besonders des linken; hochgradige Trübung der Herzmuskulatur. Pleuratranssudate beiderseits. Oedema pulmon., Bronchitis chron. Milz etwa aufs Doppelte vergrössert, Konsistenz herabgesetzt, Zeichnung undeutlich. Nieren: Kapsel fettreich, etwas vergrössert. Konsistenz schlaff, Oberfläche glatt, mit vielen feinsten punktförmigen Blutungen; Rinde nicht verbreitert, graurötlich, trübe, gleichfalls mit vielen punktförmigen Blutungen. Die Markkegel heben sich durch etwas dunklere Farbe ab. Magenschleimhaut mit zahlreichen punkt- und strichförmigen Blutungen.

Histologischer Befund: „Schwere, subakute Glomerulonephritis mit sehr verbreiteter „Halbmondbildung" an den Knäueln und verbreiteten schweren Veränderungen an den Vasa afferentia; auch die Parenchymveränderungen sehr schwer: erhebliche Abweichungen vom normalen Strukturbild in der Rinde; Inseln stark dilatierter Kanälchen mit Wucherungserscheinungen am Epithel; ausgedehnte interstitielle Infiltrate, vorwiegend aus Plasmazellen bestehend." (Löhlein.)

Wir haben hier also eine typische extrakapilläre Nephritis vor uns, die im subakuten Stadium zugrunde geht und den Volhard'schen Fällen 16 und 17 entsprechen würde. Leider konnte damals aus äusseren Gründen weder eine Reststickstoffbestimmung noch ein Wasserversuch gemacht werden, — die schwere Funktionsstörung sprach sich aber klinisch schon in dem Ansteigen des Eiweissgehaltes auch in den Tagen der reichlicheren Urinmenge und in der terminalen Anurie aus; die urämischen Erscheinungen (Durchfälle, Kopfschmerzen, Foetor ex ore, Benommenheit, grosse Atmung) sind zwar nicht ganz eindeutig, sprechen aber doch wohl mehr für echte Azotämie. Beachtenswert ist auch hier wieder die Hypertrophie, Dilatation und Muskeldegeneration des Herzens sowie die Infektionsmilz.

Vermutlich wird auch der 5. Todesfall, auf den früher bereits kurz hingewiesen wurde, der subakuten Form zuzurechnen sein; es war der erste Fall, der bei uns ad exitum kam, als noch keine Abschriften von den Krankengeschichten gemacht wurden und noch keine histologische Untersuchung möglich war.

Es handelt sich um einen 21jährigen Musketier B., der wegen grosser, aber schon gereinigter Unterschenkelgeschwüre der chirurgischen Station überwiesen wurde, nachdem er bereits längere Zeit in Revierbehandlung gewesen war. Starke Oedeme der Beine und des Gesichts, hochgradige Dyspnoe, hoher Eiweissgehalt; unter heftigen Kopfschmerzen und schweren urämischen Erscheinungen, trotz wiederholter Venaesectio Exitus am 8. Tage nach der Aufnahme ins Lazarett. — Die Obduktion ergab auch hier einen ähnlichen Herz-, Lungen- und makroskopischen Nierenbefund, wie in dem letzten Falle.

Bei einem zur Mischform gehörenden Fall, Unteroffizier S.[1]), den wir aus besonderen Gründen jetzt volle 6 Monate auf unserer Station liegen haben, scheint der Uebergang ins chronische Stadium jetzt schon erkennbar. Freilich sind die akuten Erscheinungen abgeklungen: die hochgradigen Oedeme, Aszites und Hydrothorax nach 2 monatiger Behandlung (Karellkur uud Digitalis-Präparate) ganz verschwunden; der Eiweissgehalt (anfangs 40 pM.) auf etwa 0,5 pM., der Reststickstoff (anfangs 73 mg) zur Norm zurückgegangen; aber trotz aller Vorsicht ist immer noch chemisch sowohl als mikroskopisch Blut im Urin nachweisbar; beim Wasserversuch besteht Nykturie; die Wasserausscheidung hat sich zwar, wie die Tabelle zeigt, erheblich gebessert und war beim dritten Versuch sogar ganz normal; aber die Konzentrationsfähigkeit hat doch sehr gelitten, wenn auch eine erhebliche Variabilität noch erkennbar ist, wie die beigefügten Kurven zeigen. Ob in diesem Falle noch eine völlige Ausheilung erfolgt, ist daher mindestens zweifelhaft, aber durchaus nicht ausgeschlossen.

Dem zweiten Stadium der diffusen Glomerulonephritis, also der chronischen Form ohne Niereninsuffizienz glaube ich 10 Fälle (= 11,9 pCt.) zurechnen zu sollen, 2 davon mit starkem nephrotischem Einschlag. Ein für dieses Stadium besonders typisches Beispiel zeigt die untere Tabelle auf Seite 116, Nr. 1: die Wasserausscheidung ist etwas verzögert, die Konzentrationsfähigkeit normal; der Reststickstoff eben noch an der oberen Grenze der Norm. In 3 Fällen konnte eine frühere Nierenentzündung (vor 7, 11 bzw. 14 Jahren) anamnestisch festgestellt werden; alle 3 zeigten Herzhypertrophie. In einem Falle[2]) war vor 11 Jahren wegen schwerer akuter Nephritis nach Auskunft des St. Josef-Stifts in Wiesbaden dort die Dekapsulation der linken Niere vorgenommen mit sehr günstigem Erfolg. Der Verlauf der Fälle war quoad vitam ausnahmslos günstig; auch ein anfangs recht bedrohlich erscheinender Fall mit 30 pM. Alb., Oligurie (500 ccm von spez. Gew. 1027), starker Hämaturie, verstärktem zweiten Aortenton und beginnendem Lungenödem, der also als akute Exazerbation während des zweiten Stadiums aufzufassen ist, besserte sich unter entsprechender Behandlung erstaunlich rasch; quoad restitutionem compl. sind dagegen diese Fälle ungünstiger daran als die des ersten Stadiums, da von der früheren Nierenaffektion herrührende irreparable Schädigungen anzunehmen sind.

Das dritte Stadium der diffusen Glomerulonephritis d. h. die chronische Form der Niereninsuffizienz war nur einmal vertreten; in diesem Falle war ebenfalls eine frühere Nierenentzündung sichergestellt: die starke Verzögerung der Wasserausscheidung bei mangelhafter Konzentrationsfähigkeit, die starke Erhöhung des Reststickstoffes und die (vor der Lazarettaufnahme festgestellte) Oligurie lassen die Auffassung gerecht-

---

1) cf. Tabelle S. 116, Nr. 3 und Tafel II u. III, Kurven 1—5.

2) cf. S. 116, untere Tabelle, Nr. 2

fertigt erscheinen, dass es sich mindestens um einen Uebergang vom zweiten zum dritten Stadium handelt.

Die Diagnose der Blanden Sklerose bzw. Kombinationsform ist ohne exakte Blutdruckbestimmung immer zweifelhaft; dennoch glaube ich folgenden Fall als Uebergang zwischen der reinen Sklerose und der Kombinationsform auffassen zu sollen.

Musketier K., 41 Jahre, Zivilberuf Maler; 10. Juli 1915 eingezogen. Kurzluftigkeit bei Märschen, so dass er vom Gepäcktragen befreit werden musste. Seit 2. Oktober 1915 im Felde, auch hier bei körperlichen Anstrengungen oft so kurzluftig, dass er hinfiel. — Seit etwa 4 Monaten kalte Schauer, Schweissausbruch, Stiche in der Nierengegend, seit 3 Wochen häufiger Harndrang und Schmerzen in der Harnröhre, seit 14 Tagen Schwellungen der Beine. Am 4. September 1916 plötzlich Lufthunger und Schwindel, so dass er umfiel. Kein Fieber. 7. September Lazarettaufnahme.

Aufnahmebefund: Periphere Arterien geschlängelt, deutlich sichtbare Pulsation, Arterienrohr hart, zweiter Aortenton klappend, Herzhypertrophie. Geringe teigige Schwellung der Schienbeine. Augen o. B. Alb. 1,8pM., Blut 0; mikroskopisch vereinzelte rote und weisse Blutkörperchen, mässig reichliche hyaline, noch weniger granulierte Zylinder. Spezifisches Gewicht 1015. Reststickstoff: 21 mg. Wasserversuch: Ausscheidung verzögert (1050 ccm in 4 Stunden). Konzentrationsfähigkeit herabgesetzt (1018). Flüssigkeitsbilanz fast normal. Entlassung aus äusseren Gründen am 13. Tage des Lazarettaufenthalts mit Spuren Alb.

Es bleiben dann noch 10 Fälle von leichtester, schnell vorübergehender Albuminurie übrig, die ich keiner bestimmten Gruppe zuteilen kann. Die meisten hatten bei vorübergehendem minimalen Eiweissgehalt und spärlichen hyalinen Zylindern weder Oedeme noch Hämaturie; in 5 Fällen war nachweislich anfangs etwas Fieber vorhanden gewesen, so dass die Albuminurie vermutlich nur eine febrile bzw. postfebrile war. Ein anderer Fall zeigte nur leichte Oedeme ohne Albuminurie.

Es war oben schon darauf hingewiesen, dass die Nierenkranken oft über häufigen Harndrang klagen. Zumal bei den leichteren Fällen kann das oft zur Verwechslung mit Blasenkatarrh führen, und es hat sich uns daher als zweckmässig erwiesen, bei jedem Fall von angeblichem „Blasenkatarrh“ auch die Nierenfunktion zu prüfen. Einige derartige Fälle, die mikroskopisch nur spärliche Leukozyten und Schatten von Blutkörperchen zeigten, konnten wir durch die Funktionsprüfung als Nierenentzündung erkennen.

Was nun die Behandlung der Nierenentzündungen betrifft, so erscheinen bei Durchsicht der Literatur die vorgeschlagenen therapeutischen Massnahmen so mannigfaltig und zum Teil widersprechend, dass man versucht sein könnte, das Wort Strümpell's betreffs der kroupösen Pneumonie, dass sie „trotz aller Behandlung meist günstig verläuft“, auf die Nephritis zu übertragen. Darin sind freilich wohl alle Autoren einig, dass bei der akuten Nephritis strengste Bettruhe und tunlichste Vermeidung jeglichen Transportes bis zum Abklingen der akuten Erscheinungen unbedingt gefordert werden müssen. Insofern hat sich die Einrichtung von besonderen „Nierenstationen“ in eigens dafür bestimmten

der Front zunächst gelegenen Feldlazaretten als äusserst segensreich erwiesen. Wenn es auch aus äusseren Gründen nicht immer möglich sein wird, die Kranken so lange hier zu behalten, bis der Urin völlig frei von Eiweiss uud Blut ist, so gelingt es doch auf diese Weise ihnen gerade in den ersten kritischen Wochen der Krankheit die so dringend erforderliche Schonung und Pflege angedeihen zu lassen, bis sie unter geeigneten Vorsichtsmassregeln (liegender Abtransport evtl. in geheizten Krankenwagen) ohne Gefahr der Verschlimmerung in die dafür bestimmten Lazarette der Etappe weiter befördert werden können. — Die Vielseitigkeit und Mannigfaltigkeit der modernen Nephritis-Therapie geht schon aus den Warschauer Verhandlungen deutlich hervor. Von der mir zugänglichen neueren Literatur sei vor allem auf die Monographie von H. Strauss[1]) verwiesen. Abgesehen von einer Kausalbehandlung, die wohl nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle möglich sein wird, würde die ideale Behandlung sich durchaus individuell den Ergebnissen der funktionellen Diagnostik anzupassen haben. Dieses Ideal wird freilich in den Feldlazaretten unerfüllbar sein, einmal deshalb, weil die Prüfung der Funktion meist aus äusseren Gründen nur unvollkommen möglich sein wird, und ferner, weil allzu sehr komplizierte Diätvorschriften und Behandlungsmethoden, die eine grössere moderne Apparatur voraussetzen, aus denselben Gründen ausgeschlossen sind. Wir haben daher versucht, ein gewisses Schema, insbesondere für die Diät der Nierenkranken aufzustellen, das vor allen Dingen grösstmögliche Schonung erstrebt und doch auch die Möglichkeit bietet zu individualisieren. Diese Nierendiät besteht in einer fleisch- und gewürzlosen, kochsalzarmen Kost, die in der Diätküche des Lazaretts unter ärztlicher Kontrolle zuverlässig zubereitet wird; sie nimmt auf die Möglichkeit ungenügender Kochsalzausscheidung und eventueller Stickstoffretention in gleicher Weise Rücksicht in der Annahme, dass denjenigen Kranken, bei denen diese beiden Funktionen ungestört sind, eine Beschränkung für einige Wochen kaum nachteilig sein dürfte, während umgekehrt bei gestörter Funktion durch unbeschränkte Chlor- und Eiweisszufuhr schwere Schädigungen möglich sein würden[2]). — Entsprechend den nicht ungünstigen Erfahrungen, die ich im Frieden bei der Scharlach-Nephritis gemacht hatte, machte ich anfangs auch von heissen Bädern mit nachfolgenden Schwitzprozeduren reichlichen Gebrauch[3]), sah aber besonders in den mit hochgradigen

---

1) H. Strauss, Die Nephritiden. Abriss ihrer Diagnostik und Therapie. Urban und Schwarzenberg 1916.

2) Obwohl auch hier manchmal die Erfahrung lehrt, dass das Umgekehrte das Richtige ist. Knack, Med. Klinik l. c.

3) Die neuerdings Arneth wieder warm empfiehlt (Deutsche med. Wochenschr. 1917 Nr. 5). Klinische und therapeutische Erfahrungen bei der Kriegs-Nephritis in einem Feldlazarett. — Vergleiche dazu Machwitz und Rosenberg (Münchener med. Wochenschr. Nr. 50, 1916 und Therapie der Nephritiden von H. Strauss l. c. S. 117).

Oedemen einhergehenden Fällen der Mischform meist nur wenig Erfolg von dieser Therapie: die Urinmenge pflegte zwar etwas anzusteigen, blieb doch aber ganz erheblich unter der eingeführten Flüssigkeitsmenge zurück, zumal zur Erzielung entsprechenden Schweisses nicht unerhebliche Mengen heissen Thees zugeführt werden mussten; andererseits wurde die vorher schon nicht unerhebliche Dyspnoe in mehreren Fällen so bedenklich, dass ich für das Herz fürchten musste und daher von dieser Behandlung Abstand nahm. Auf Grund theoretischer Erwägungen versuchte ich dann bei diesen Kranken die Karell-Kur, deren glänzende Erfolge bei kardialem Hydrops ja hinlänglich bekannt sind. Die mit dieser Kur verbundene Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr bedeutet schon an und für sich für einen Körper, dessen Flüssigkeitsbilanz so schwer gestört ist, eine sehr willkommene Schonung und Entlastung; die Salzarmut und die bekannte diuretische Wirkung der Milch kommen als weitere günstige Faktoren hinzu — ein nachteiliger Einfluss auf das Herz war a priori ausgeschlossen, da die Kur ja gerade bei hochgradiger Herzinsuffizienz Anwendung findet. Wie ich bereits an anderer Stelle[1]) kurz berichtet habe, bestätigte der Erfolg meine Erwartungen in überraschender Weise. Dabei war besonders auffallend, dass in den weitaus meisten Fällen die Kranken schon am ersten oder zweiten Tage der Kur übereinstimmend eine wesentliche Besserung der subjektiven Beschwerden, insbesondere der Kurzluftigkeit und der Kopfschmerzen, angaben, noch bevor die objektive Wirkung in Form einer gesteigerten Diurese eintrat. Diese setzte meist zwischen dem dritten bis sechsten Tage ein, verzögerte sich aber in einigen Fällen sogar bis zum elften bzw. fünfzehnten Tage. Ihr Maximum erreichte die Harnflut meist in der zweiten, in einigen Fällen sogar schon in der ersten Woche, seltener trat der Höhepunkt in der dritten Woche oder noch später ein. Die Höhe der Harnmenge war natürlich abhängig vom Grad der Oedeme und des Hydrops bzw. der Transsudate — Urinmengen von 3—4 Litern in 24 Stunden waren dabei keine Seltenheit. Die Zeitdauer vom Beginn der Karell-Kur bis zum vollständigen Verschwinden der Oedeme betrug in 2 Fällen nur 7 Tage; in 4 weiteren verschwanden sie innerhalb der 2. Woche, in 19 Fällen innerhalb der 3., in 4 Fällen innerhalb der 4. Woche; in weiteren 4 Fällen zog sich die Ausschwemmung der Oedeme noch länger hin und hatte in einem derselben am 70. Tage noch nicht ihr Ende erreicht; obwohl hier der Ueberschuss der Ausfuhr über die Einfuhr in 77 tägiger Lazarettbehandlung 91 Liter betrug! — In 31 Fällen wurde die Karell-Kur angewandt. Von den 4 Todesfällen scheiden 3 für die Beurteilung aus, weil hier die Karell-Kur nur 1—3 Tage durchgeführt werden konnte; in dem vierten oben ausführlich geschilderten Falle von schwerer extrakapillärer Nephritis hat sie nur einen vorübergehenden Erfolg gehabt und

1) Warschauer Verhandlungen. S. 403.

den tödlichen Ausgang nicht abwenden können — hier wäre wohl auch eine andere Therapie ebenfalls machtlos gewesen, höchstens die Dekapsulation (deren Erfolge mir damals noch nicht so bekannt waren) hätte wenigstens versucht werden können. Im übrigen wurde die Karell-Kur stets ausgezeichnet vertragen und ihre Durchführung stiess bei den Patienten auf keinerlei Widerstand — die Kurven der Tafel IV erläutern die auf diese Weise erzielte Wirkung besser als alle Beschreibungen. Die Kur wurde meist 3 Wochen lang durchgeführt und zwar in der Weise, dass vom vierten Tage ab leichte Zusätze gegeben wurden, bis gegen Ende der dritten Woche etwa 2000 Kalorien erreicht waren. Von der dritten Woche ab wurde die Flüssigkeitsmenge meist vorsichtig auf 1000—1200 ccm erhöht, von der anfangs angeschlossenen Durchspülung mit grossen Flüssigkeitsmengen aber später abgesehen, da ich keinen besonderen Vorteil davon sah. Der Erfolg der Kur zeigt sich vor allem darin, dass nach Abschluss derselben die Flüssigkeitsbilanz vollkommen parallel geht. Von der Darreichung von Medikamenten wurde während der Dauer der Kur meist ganz abgesehen, nur ausnahmsweise Kampfer- und Digitalispräparate gegeben und bei drohender oder ausbrechender Urämie (5 Fälle) Venaesectio oder Lumbalpunktion vorgenommen. Eine andere Frage ist es freilich, ob das Verschwinden der Oedeme in unseren Fällen der Karell-Kur allein zu danken ist. Hirsch (l. c.) hebt als besonders auffallend hervor „das häufige schnelle Schwinden der Oedeme, sobald die Kranken im warmen Bett liegen und eine zweckmässige (gemischte) auf dem Herdfeuer gekochte Ernährung erhalten, auch ohne Darreichung von Diureticis, und Knack (l. c.), der bei starker Oedembereitschaft oft durch grosse Wassergaben, und einmal sogar auf intravenöse Injektion von 10 ccm 10 proz. Kochsalzlösung Oedeme zurückgehen sah, sagte mir mündlich, dass nach seinen Erfahrungen die Oedeme meist auch ohne jede besondere Therapie unter Bettruhe allein zurückzugehen pflegten. Danach wird sich nicht bestreiten lassen, dass in vielen Fällen eine besondere Kur zur Erzielung der Diurese sich erübrigen mag — in wirklich schweren Fällen glaube ich nicht, dass man mit der Bettruhe allein zum Ziel kommt, und gerade für diese Fälle, zumal bei drohender Herzschwäche, möchte ich die Karell-Kur empfehlen, die ausserdem ihrer Einfachheit wegen gerade für Feldlazarette besonders geeignet erscheint. — Uebrigens haben andere Autoren ähnliche Erfahrungen gemacht: Strauss (l. c. S. 160) empfiehlt „typische und modifizierte Karellkuren gegen renitente Formen von Hydrops cardialis — insbesondere bei torpiden Formen von Nephrosklerose. Kissling[1]) bemerkt, dass ihm die Verabreichung von 4×200 g Milch in den ersten Tagen sehr gute Dienste getan habe und dass dann bei der weiteren Behandlung eine Trockenkost

1) Hamburger Aerzte-Korrespondenz Nr. 22 vom 28. 5. 1916.

angebracht sei; und die Hunger- und Durstkur nach Volhard (Warsch. Verh.) kommt im wesentlichen auf dasselbe hinaus, dürfte aber bei den beteiligten Patienten weit weniger Gegenliebe finden als die Karell-Kur.

Von der Darreichung von Diureticis wurde grundsätzlich Abstand genommen. Es fehlt zwar nicht an gewichtigen Stimmen, die ihre Anwendung warm empfehlen, so vor allem H. Strauss (l. c. S. 147 u. 170), der auf die Loewi'schen Untersuchungen hinweist, nach welchen „Theobrominpräparate ihren Angriffspunkt zunächst nicht an den Epithelzellen nehmen — sondern durch eine aktive Hyperämisierung der Niere wirken". Allerdings fanden C. Hirsch und Maschke die Granula der Nierenzellen nach intravenöser Einspritzung grosser Theobromindosen stark vermehrt, was auf eine Epithelreizung schliessen lässt. Mit Rücksicht auf die Loewi'schen Experimente hat man die Anwendung von Theobrominpräparaten unter dem Gesichtspunkt der Erzeugung einer die Abheilung des Prozesses selbst günstig beeinflussenden aktiven Hyperämie empfohlen." — Arneth (l. c.) gibt neben der Schwitzkur allen Kranken 3 mal täglich 0,2 Coffeïn. natr. salicyl. per os (in Fällen drohender und bestehender urämischer Zustände 3—6 mal subkutan und auch intravenös) fünf Tage lang." Machwitz und Rosenberg (l. c.) haben von der Wirkung der Diuretika „sehr evidente Erfolge nicht beobachtet" und halten es „in jedem Falle für falsch, wahllos bei jedem Nierenkranken ein Diuretikum einzustellen." — Mir ist die Verordnung der Diuretika bei der Nephritis immer als ein Verstoss gegen das Prinzip der Schonung erschienen. Leider ist mir die neuere pharmakologische Literatur zurzeit nicht zugänglich. Schmiedeberg[1]) hebt bei Besprechung der Koffeïndiurese ausdrücklich hervor, dass es in eigenartiger Weise auf die Epithelien der Harnkanälchen einwirkt und sie zu vermehrter sekretorischer Tätigkeit anspornt. — Eine mikroskopische Veränderung der Nierenepithelien infolge der verstärkten Tätigkeit der letzteren hat sich nicht nachweisen lassen. Demnach ist es nicht ausgeschlossen, dass eine länger dauernde Anwendung grösserer Koffeïnmengen schliesslich zu Veränderungen der Nierenepithelien Veranlassung geben könnte." — „Bei Nierenerkrankungen ist die Bedeutung der Diuretika darin zu suchen, dass der Rest der gesunden Epithelien zu vermehrter Tätigkeit angeregt und der durch die Erkrankung entstandene Ausfall kompensiert wird." Dabei muss man sich doch fragen: wie wirken denn aber die Diuretika auf die erkrankten Epithelien? Haben wir wirklich eine Gewähr dafür, dass ihre Reizwirkung auf den Rest der gesunden Epithelien beschränkt bleibt und jede nachteilige Wirkung auf die erkrankten Glomeruli und die Hauptkanälchen völlig ausgeschlossen ist? Ehe diese Frage nicht beantwortet werden kann, erscheint mir die Anwendung der Diuretika bei allen Formen der Nephritis nur als ultimum refugium zulässig, wenn

---

1) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 1906. S. 95.

alle anderen Methoden im Stiche lassen. In dieser Abneigung bestärkt mich folgender Fall unserer Station, der während meiner Abwesenheit Diuretin bekam.

Landsturmmann S., 43 Jahre alt, Presser. Erkrankt in der Nacht vom 16. 7. 1916: Oedeme, häufiger Harndrang, Kurzluftigkeit, Erbrechen.

19. 5. Aufnahme im Feldlazarett: Oedem des Gesichts, der Bauchdecken, des Rückens und der Beine, sowie auch beider Arme und Hände. Aszites und Hydrothorax. — Puls 48. Urin: bräunlich, 400 ccm. Spez. Gew. 1027. Alb. 6 pM. Sang. + Mikrosk.: Massenhaft r. Blutk., weniger hyal., granul. u. epithel. Zylinder.

Behandlung: Bettruhe, Karellkur.

24. 5. Urinmenge steigt langsam auf 1000 ccm. Alb. 12 pM.; die Farbe ist heller geworden. Sonst Stat. idem.

7. 6. Karellkur ab. Leichte Nierendiät mit 800 ccm Milch.

9. 6. Urinmenge seit einigen Tagen bis 1200 ccm. Allgem. Bef. gut. Alb. 4 pM. Farbe normal. Da die Oedeme immer noch nicht abgenommen, erhält Pat. von heute ab 3 × 0,6 Diuretin.

18. 6. Ausgezeichnete Diurese: 2600 ccm. Urinfarbe gelb, trübe. Alb. 7,3 pM. Spez. Gew. 1013.

19. 6. Trotz ausgezeichneter Diurese (bis 2800 ccm) starke Kopfschmerzen, schlechter Appetit. Alb. in den letzten Tagen 13 bzw. 11 pM. Diuretin ab, statt dessen 3 × 20 Tr. Digalen.

21. 6. Urinmenge auf 1600 ccm heruntergegangen. Wegen der Kopfschmerzen Venaesectio mit nachfolgender Infusion von NaCl-Lösung (350 ccm). Jetzt steigt die Diurese am nächsten und übernächsten Tage auf 2400 bzw. 3200 ccm und während langsam die Flüssigkeitszufuhr auf 1200 ccm erhöht wird, erreicht die Diurese ohne alle Diuretika unter weiterem Anstieg am 4. und 5. Juli die Höhe von 4250 ccm, während gleichzeitig der Eiweissgehalt auf 2,5 pM. gesunken ist.

Dieser Fall zeigt also nach Darreichung von Diuretin zwar einen guten diuretischen Erfolg, gleichzeitig aber trotz der erheblich grösseren Urinmenge eine nicht unbedenkliche Erhöhung des pM.-Gehaltes an Albumen und Verschlechterung des Allgemeinbefindens; dagegen nach Aussetzen des Diuretins sofortiges Absinken der Diurese, ein Beweis, dass dieselbe nur einer diuretischen Reizwirkung zu danken war; nach Anwendung der sonst üblichen Therapie (Venaesectio, Digalen) sofortiges Wiederansteigen der Diurese, die sich dann wochenlang ausgezeichnet hält.

Besonders hervorheben möchte ich noch, dass ich in einem Fall von schwerer Hämaturie mit der von Knack (l. c.) empfohlenen intramuskulären Gelatine-Applikation einen ausgezeichneten Erfolg erzielte.[1])

Dass die Prognose der „Kriegs-Nephritis“ quoad vitam ohne Berücksichtigung der bereits in den Feldlazaretten ad exitum kommenden Fälle sich allzu günstig darstellt und daher in diesem Sinne die Vorstellungen doch etwas modifiziert werden müssen, wurde schon bei der Besprechung der Mortalität hervorgehoben. Auch darauf sei hier noch einmal hingewiesen, dass die Prognose der akuten Nephritis, und zwar ganz besonders die der „Mischform“ um so mehr das Leben gefährdet, je später

1) cf. Tabelle S. 114, Fall 7.

sie erkannt wird oder je länger der betreffende Kranke damit weiter Dienst tut — in solchen Fällen ist es meist, wie unsere Todesfälle mit überzeugender Deutlichkeit lehren, das völlige Versagen des Herzens, das den unglücklichen Ausgang unabwendbar macht. Aber auch quoad valetudinem compl. ist m. E. die Prognose immerhin mit grosser Vorsicht zu stellen. Volhard erklärt zwar: „die akute Nephritis bekannter Aetiologie, die eine vordem gesunde Niere befällt, für eine bei rechtzeitiger Behandlung fast stets heilbare Krankheit von günstigster Prognose"; und Hirsch (l. c.) hält die Prognose „für noch günstiger als bei der Scharlachnephritis" und will „einen sicheren Uebergang in sekundäre Schrumpfniere bis jetzt nicht beobachtet haben", hält aber doch ein weiteres Abwarten für notwendig. Jungmann[1]) bezeichnet die sogenannte Mischform als die prognostisch günstigste Form; denn die glomeruläre Erkrankung ist noch reparabel; die tubuläre mag sie zwar zeitlich überdauern, aber das Epithel heilt dank seiner grossen Regenerationsfähigkeit schliesslich doch aus." Von dieser Form unterscheidet er diejenigen Fälle „bei denen umgekehrt die tubuläre Erkrankung ausheilt, während die glomeruläre Erkrankung durch Intensität und Dauer das Bild beherrscht. — Der Ausgang solcher allerdings nicht häufigen Fälle ist in längerer oder kürzerer Zeit ungünstig, indem sich alle Charakteristika der beginnenden Schrumpfniere entwickeln." — Citron (l. c.) hält die Prognose im „allgemeinen für sehr günstig"; Uebergang in chronische Nephritis sah er nur sehr vereinzelt. Auch Knack spricht von einem „im allgemeinen sehr gutartigen Verlauf". — Im Gegensatz zu diesen Autoren erklärt Schottmüller[2]) die Prognose geradezu für ungünstig: „Fälle, welche selbst nach einer Behandlung von länger als dreiviertel Jahren in Heilung übergehen, sind recht spärlich." Er bezeichnet besonders die Nykturie und die Hypertrophie des linken Ventrikels als Zeichen der Dauerschädigung. Auch Schütz[3]) und Kümmell[4]) beurteilen die Prognose mit grösster Vorsicht. — Vom Feldlazarett aus ist es kaum möglich zu dieser Frage Stellung zu nehmen, weil die weitaus meisten Fälle nach Verlauf einiger Wochen abtransportiert werden müssen und damit unserer Beobachtung entzogen werden. Von unseren 115 Fällen waren 24 länger als 2 bis zu 3 Monaten, einer wie bereits erwähnt, sogar 6 Monate in unserem Lazarett; davon waren bei der Entlassung

frei von Blut und Eiweiss . .	1
„ „ Eiweiss allein	keiner
„ „ Blut (chem.)	6
mikroskopisch ohne Formelemente	2

1) Warschauer Verhandl.
2) Hamburger Aerzte-Korrespondenz Nr. 22 vom 28. 5. 1916.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 5.
4) Hamburger Aerzte-Korrespondenz Nr. 22 vom 28. 5. 1916.

23 dieser Fälle hatten bei der Entlassung noch rote Blutkörperchen, bzw. Schatten roter Blutkörperchen im Sediment.

Die Funktionsprüfung, die leider nur in 2 Fällen unmittelbar vor der Entlassung wiederholt ist, ergab in einem Falle noch einen Reststickstoff von 48 mg und Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit bis 1025 bei normaler Wasserausscheidung, in dem anderen Falle eine Verzögerung der Ausscheidung (980 ccm in 4 Stunden) und Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit auf 1012 bei normalem Reststickstoffgehalt; die Funktionsprüfung des 6 Monate hier behandelten Unteroffiziers S. zeigen die oben bereits erwähnten Kurven.[1]) Mithin sprechen unsere Fälle jedenfalls auch dafür, dass in vielen, wenn nicht in den meisten Fällen mit einer monatelangen Dauer der Krankheit zu rechnen ist und auch dann eine völlige Ausheilung keineswegs als sicher angenommen werden kann. —

Auch die Frage der Dienstfähigkeit wird im Feldlazarett nur selten zu entscheiden sein. Die von Hirsch (l. c.) aufgestellten Bedingungen: Urin frei von Eiweiss und Blut, keine Blutdrucksteigerung, keine Akzentuation des zweiten Aortentones, keine Herzhypertrophie genügen meines Erachtens noch nicht zur Wiederherstellung der Dienstfähigkeit. Mindestens wäre mit Goldscheider zu fordern, dass zuvor „die Widerstandsfähigkeit der Nieren nach allen Richtungen hin geprüft ist", also genaue Funktionsprüfungen vorausgegangen sind. Arneth verlangt „nach völliger Wiedergenesung noch eine rückfallfreien Zwischenraum von 2—3 Monaten bei schweren Fällen. Kümmell hält die Beobachtung zurzeit noch nicht für spruchreif; Berliner meint, es sei „ausgeschlossen eine Frontdiensttauglichkeit in einem nur nennenswerten Prozentsatz der Fälle zu erzielen". Ausführlich wird die Frage der Kriegsverwendbarkeit der Nierenkranken von Geigel[2]) behandelt.

Von unsern Fällen sind nur 2 wieder direkt zur Truppe geschickt; es handelte sich in dem einen Falle um leichte Oedeme ohne Albuminurie, in dem anderen um schnell abklingende Albuminurie leichtesten Grades nach Grippe; in beiden Fällen waren die betreffenden Kranken längere Zeit im Lazarett probeweise mit körperlicher Arbeit im Aussendienst beschäftigt unter regelmässiger Kontrolle des Urins. — Bei allen, die eine regelrechte hämorrhagische Glomerulonephritis mit oder ohne nephrotischen Einschlag überstanden haben, halte ich mit Knack und Strauss „jede Kriegsverwendungsfähigkeit für ausgeschlossen", sie dürften im günstigsten Falle g. v. sein für inneren Dienst, da sonst die Gefahr eines Rückfalls und der Uebergang in sekundäre Schrumpfniere zu gross sein würde.

Die Frage der Dienstbeschädigung dürfte bei jedem Kriegsteilnehmer, der an Nierenentzündung erkrankt, gemäss § 151 der D. A. ohne weiteres zu bejahen sein. Zweifellos werden aber nach dem Kriege auch von

---

1) cf. Tafel II u. III, Kurven 1—5.

2) Geigel, Feldärztl. Beil. der Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 47.

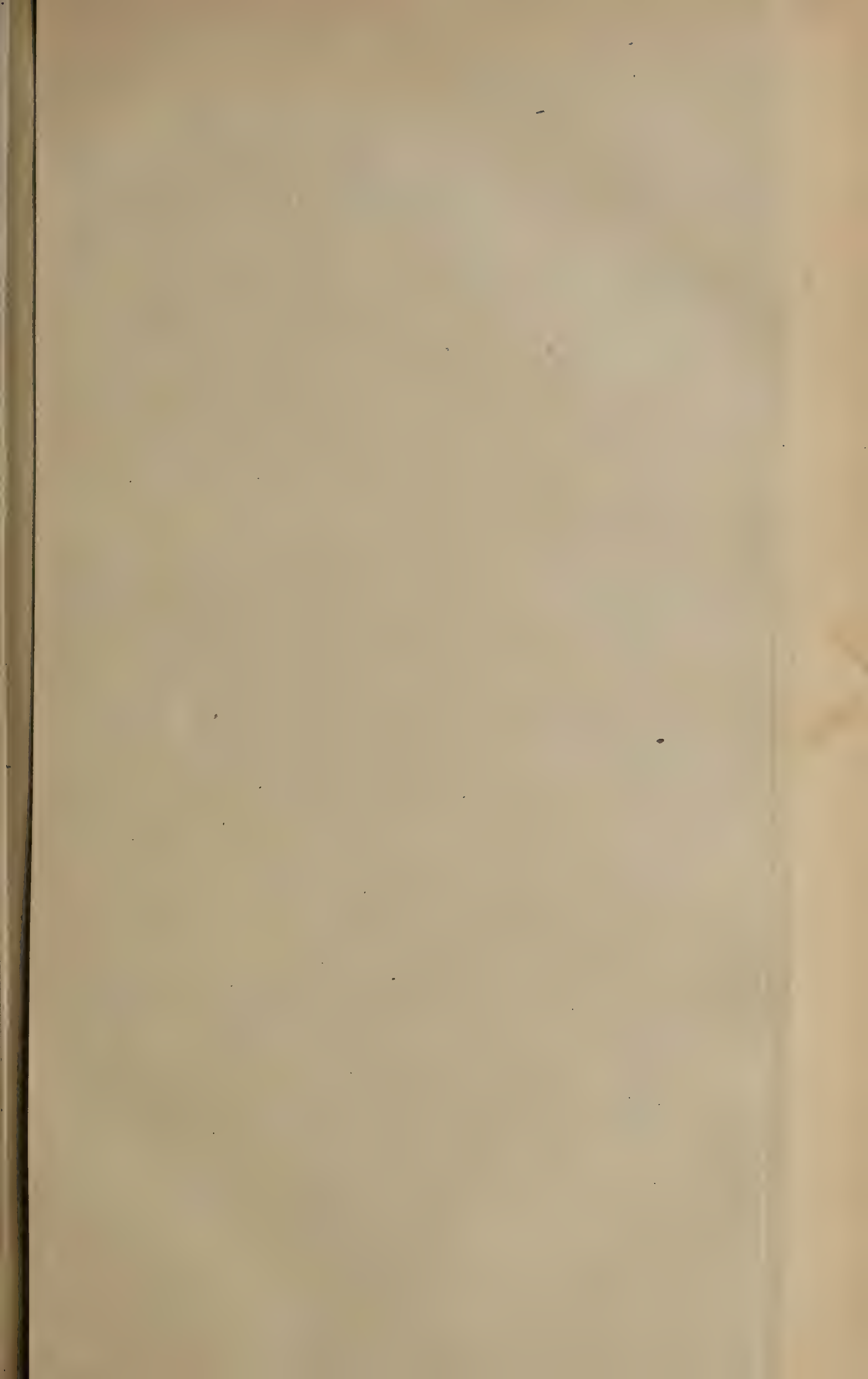
solchen Kriegsteilnehmern Ansprüche gestellt werden, bei denen zwar während des Krieges keine Nierenentzündung festgestellt ist, die aber später an chronischer Nephritis erkranken. Schottmüller[1]) hat bereits darauf hingewiesen, dass sicher manche verhältnismässig leicht und ohne Oedeme verlaufende Nierenentzündung im Felde nicht erkannt wird und ambulant verläuft. Diese Möglichkeit ist nach unsern eigenen Erfahrungen unbedingt zuzugeben. Immerhin wird man nicht jede in späteren Jahren nach dem Kriege auftretende chronische Nephritis bei Kriegsteilnehmern ohne weiteres als Kriegsdienstbeschädigung ansehen dürfen, sondern in jedem einzelnen Falle sorgfältig prüfen müssen, inwieweit die im § 152 der D. A. zur Bedingung gemachten Voraussetzungen zutreffen.

Die Entstehung von Nierenentzündungen ganz zu verhüten wird im Kriege immer ein frommer Wunsch bleiben, da eben der Soldat vor der Gelegenheit zu Erkältungen und Infektionen unmöglich durchweg geschützt werden kann. Immerhin wird im Stellungskriege durch entsprechende „Schützengrabenhygiene", durch Fürsorge für warme und trockene Lagerstätten, für warme und trockene Kleidung, für Hautpflege durch regelmässige Bäder und Entlausung unendlich viel getan werden können und es hat fast den Anschein, als wenn tatsächlich dadurch die Zahl der Nierenentzündungen schon auf ein Minimum eingeschränkt ist, wie beim Vergleich der Krankenziffern dieses und des vorjährigen Winters bereits hervorgehoben wurde. — Nicht minder wichtig ist aber auch die möglichst frühzeitige Erkennung der Nierenentzündungen; denn ihre Prognose verschlechtert sich wesentlich, je länger sie unentdeckt und unbehandelt bleiben. Vor allem sind alle Fälle von Oedemen, von Dyspnoe, von Harnbeschwerden jeglicher Art ausnahmlos auf Eiweiss zu untersuchen und ärztlicher Behandlung und zwar bei positiver Eiweissreaktion ungesäumt dem nächsten Feldlazarett zuzuführen. Die Einrichtung besonderer Nierenstationen in solchen Feldlazaretten, die möglichst nahe der Front liegen, hat sich in dieser Hinsicht ganz besonders bewährt. Um wirklich erfolgreich arbeiten zu können, müssten freilich während des Stellungskrieges diese Nierenstationen so weit eingerichtet sein, dass die einfachsten modernen Funktionsprüfungen auch hier schon vorgenommen werden können, denn je exakter die Diagnose ist, desto wirksamer wird auch von vornherein die dem einzelnen Falle angepasste Therapie, desto besser auch der Heilungserfolg sein. Jede akute Nephritis, deren Ausheilung nicht gelingt, führt mit Sicherheit früher oder später zur Invalidität und bedeutet also eine ziffernmässig darzustellende volkswirtschaftliche Schädigung[2]).

---

1) Hamburger Aerzte-Korrespondenz, l. c.

2) Ein kurzes Referat von mir über „Kriegsnephritis" unter Berücksichtigung auch der neuesten Literatur ist inzwischen in der Klinisch-therap. Wochenschr., 1918 Nr. 39—42, erschienen.



U. Off. S. — 5 Wasserversuche nach Volhard-Fahr.

Kurve 1.

vom 27. bis 29. September 1916.

Aufgenommene Flüssigkeitsmenge: 7^{00} = 1500 ccm Wasser

27. Sept. 1916			28. Sept. 1916			29. Sept. 1916		
Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.
10^{30}	100	1018	6^{00}	330	1018	7^{15}	200	1020
4^{00}	100	1018	3^{30}	200	1020	Sa:	200	ccm
Sa:	200	ccm	10^{00}	200	1018			
			Sa:	730	ccm			
						Gesamt: 1130 ccm		

←100 ccm→

Kurve 2.

vom 22 bis 24. Oktober 1916

Aufgenommene Flüssigkeitsmenge: 7^{00} = 1500 ccm Wasser

22. Okt. 1916			23. Okt. 1916			24. Okt. 1916		
Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.
7^{30}	70	1016	5^{00}	300	1019	5^{40}	230	1019
8^{00}	100	1008	7^{00}	100	1020	6^{30}	60	1020
8^{30}	80	1007	9^{00}	80	1018	Sa:	290	ccm
10^{30}	130	1014	12^{00}	140	1019			
11^{30}	80	1012	2^{00}	80	1020			
1^{15}	100	1018	4^{00}	70	1017			
3^{30}	110	1018	5^{00}	60	1019			
4^{40}	60	1023	9^{00}	140	1020			
6^{35}	90	1018	Sa:	970	ccm			
9^{00}	100	1018						
Sa:	920	ccm						
						Gesamt: 2180 ccm		

←380 ccm→

Kurve 3.

vom 13 bis 15. Dezember 1916

Aufgenommene Flüssigkeitsmenge: 7^{00} = 1500 ccm Wasser

13. Dez. 1916			14. Dez. 1916			15. Dez. 1916		
Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.
8^{00}	100	1018	5^{40}	600	1015	6^{00}	600	1017
8^{30}	100	1015	9^{30}	200	1016	Sa:	600	1017
8^{45}	200	1002	1^{30}	300	1015			
9^{20}	200	1001	4^{15}	190	1017			
9^{45}	100	1003	9^{00}	250	1016			
10^{00}	100	1004	Sa:	1540				
10^{30}	150	1005						
11^{10}	100	1008						
11^{55}	100	1006						
1^{30}	180	1006						
2^{30}	100	1008						
3^{30}	100	1009						
5^{25}	180	1012						
8^{30}	200	1016						
Sa:	1910	ccm						
						Gesamt: 1450 ccm		

←1050 ccm→

H. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Zei

2
Zei
8
8
9
9
10
10
11
11
12
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Kurve 4.

vom 23. bis 25. Januar 1917.

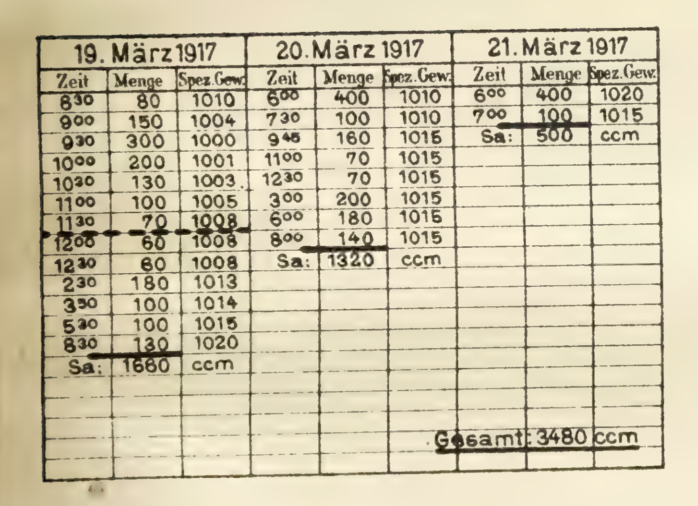
Aufgenommene Flüssigkeitsmenge: 7^{00} = 1500 ccm Wasser

23. Jan. 1917			24. Jan. 1917			25. Jan. 1917		
Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.
8^{00}	70	1004	2^{00}	400	1016	2^{00}	500	1014
8^{30}	200	1003	7^{00}	420	1016	6^{35}	400	1014
9^{00}	300	1002	9^{00}	150	1015	Sa:	900	ccm
9^{30}	300	1002	11^{00}	180	1016			
10^{00}	180	1005	2^{00}	200	1016			
10^{30}	130	1005	5^{00}	275	1014			
11^{00}	100	1004	8^{00}	225	1013			
11^{30}	100	1004	Sa:	1850	ccm			
12^{00}	100	1005						
1^{00}	100	1011						
2^{00}	120	1013						
3^{00}	80	1014						
4^{00}	90	1013						
5^{00}	120	1014						
6^{00}	100	1015						
7^{00}	80	1015						
8^{00}	100	1015						
Sa:	2270	ccm				Gesamt: 5020 ccm		

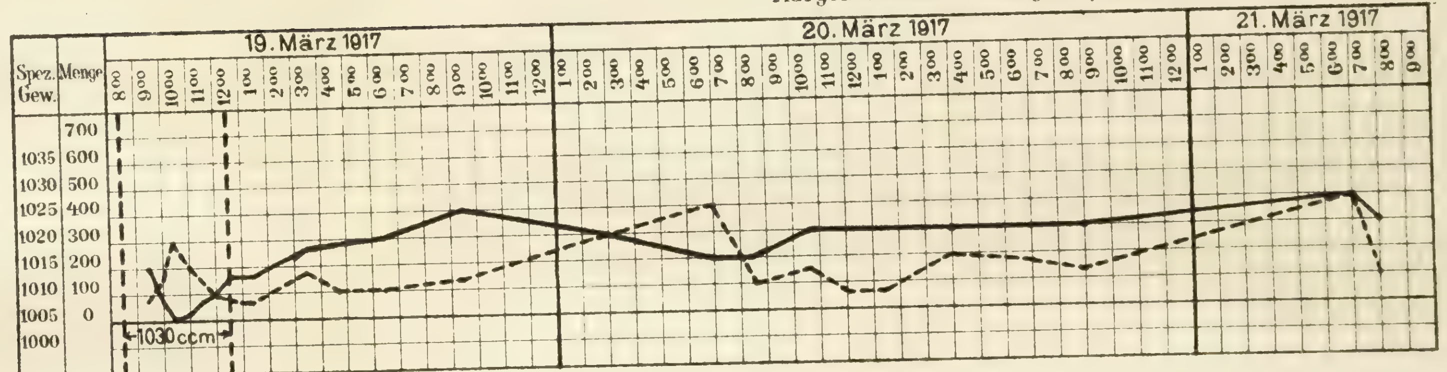
Kurve 5.

vom 19. bis 21. März 1917.

Aufgenommene Flüssigkeitsmenge: 7^{00} = 1500 ccm Wasser



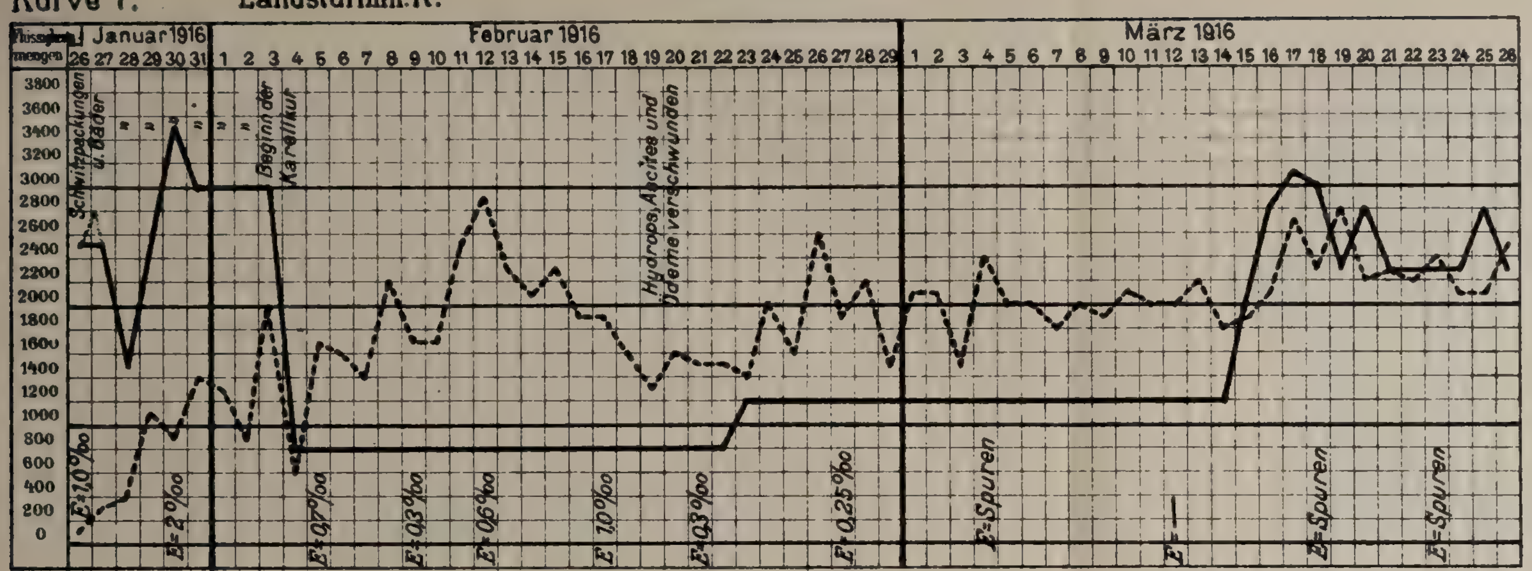
19. März 1917			20. März 1917			21. März 1917		
Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.	Zeit	Menge	Spez. Gew.
8^{30}	80	1010	6^{00}	400	1010	6^{00}	400	1020
9^{00}	150	1004	7^{30}	100	1010	7^{00}	100	1015
9^{30}	300	1000	9^{45}	160	1015	Sa:	500	ccm
10^{00}	200	1001	11^{00}	70	1015			
10^{30}	130	1003	12^{30}	70	1015			
11^{00}	100	1005	3^{00}	200	1015			
11^{30}	70	1008	6^{00}	180	1015			
12^{00}	60	1008	8^{00}	140	1015			
12^{30}	60	1008	Sa:	1320	ccm			
2^{30}	180	1013						
3^{30}	100	1014						
5^{30}	100	1015						
8^{30}	130	1020						
Sa:	1660	ccm				Gesamt: 3480 ccm		



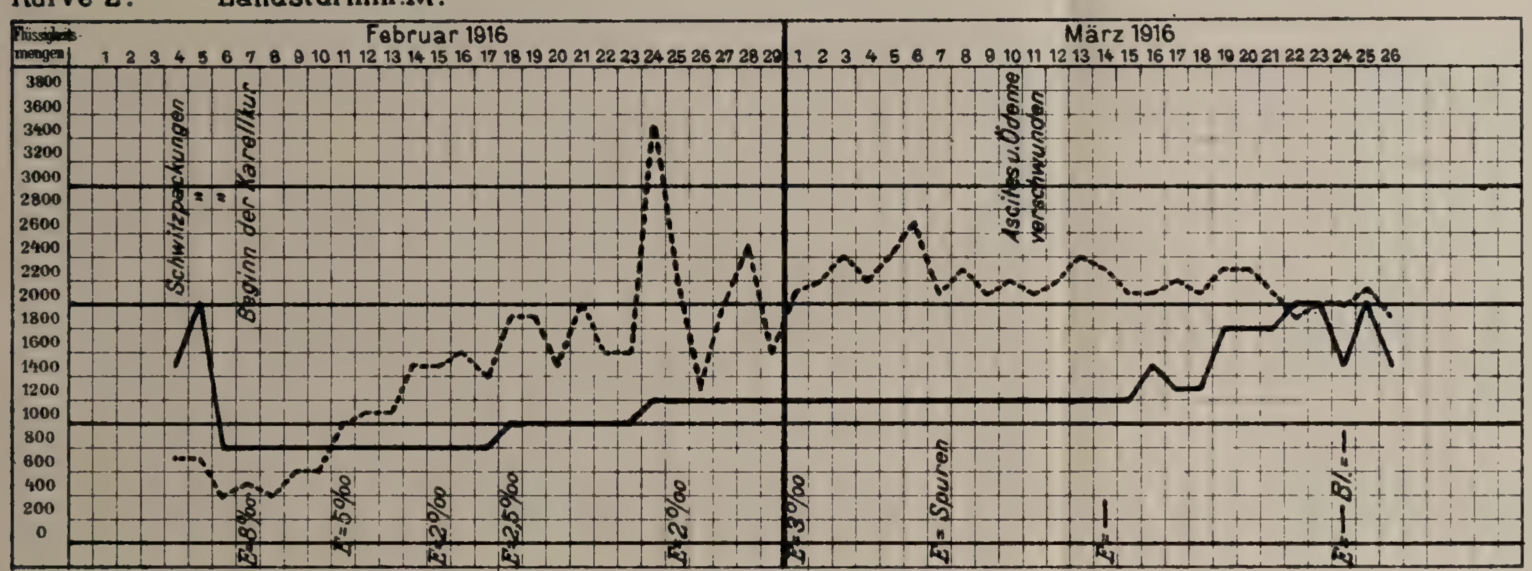
H. Laue, Lith. Inst. Berlin

Flüssigkeitsbilanzen.

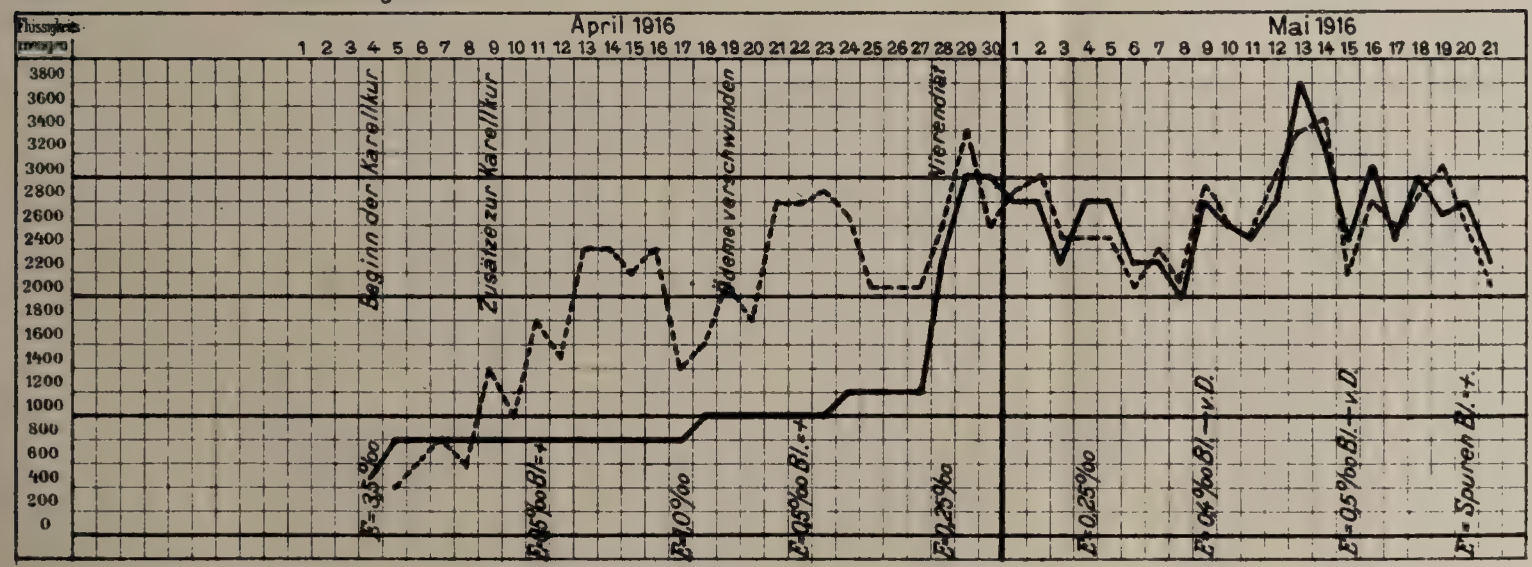
Kurve 1. Landsturmm. K.



Kurve 2. Landsturmm. M.



Kurve 3. Armierungssoldat H.



——— Flüssigkeitszufuhr, - - - - - Urinmenge.

H. Laue, Lith. Inst. Berlin.



IX.

Aus der I. deutschen med. Klinik in Prag (Vorstand: Prof. Dr. R. Schmidt).

Thrombolytische Purpura.

Von

Dr. **Paul Kaznelson.**

(Mit 3 Kurven im Text.)

Vor mehr als Jahresfrist konnten wir über einen Fall von chronischer, protopathischer Purpura haemorrhagica berichten (39), bei dem durch Exstirpation der Milz die ein Jahrzehnt stark ausgeprägt gewesene hämorrhagische Diathese zum Verschwinden gebracht wurde.

Das charakteristische und pathogenetisch bedeutsamste Merkmal der Gruppe von hämorrhagischen Diathesen, zu der dieser Fall gehört, ist, wie Hayem[1]) erkannte und in neuerer Zeit besonders Duke's Arbeiten bewiesen haben, die ganz enorm verringerte Zahl der Blutplättchen. Deshalb hat Frank für das Krankheitsbild den Namen „essentielle Thrombopenie" vorgeschlagen.

Die innigen Beziehungen zwischen Blutplättchen und Blutungszeit — der Zeit, die vergeht, bis eine durch einen kleinen Einstich verursachte Blutung spontan zum Stehen kommt [Duke (23)] — erscheinen uns über alle Zweifel erhaben. Zu dieser Erkenntnis haben sehr zahlreiche Forscher beigetragen: ausser den oben erwähnten Denys, Coe, Glanzmann, Fonio (30), Lee, Robertson und viele andere, besonders französische Autoren. Je weniger Blutplättchen, desto länger unter gleichen sonstigen Bedingungen die Blutungszeit, und daher desto grössere Tendenz zu starker Blutung auch bei kleiner Läsion eines Gefässes. Die Gerinnungszeit, d. h. die Zeit des Erscheinens des ersten Fibrinfadens im extravasierten Blut, kann dabei ganz normal sein. Aeusserlich aber lassen sich Blutungen auf thrombopenischer Grundlage von den echten hämophilen Blutungen, die, wie die Untersuchungen von Sahli, Morawitz und Lossen, Nolf und Herry, Gressot ergaben, auf einer Störung des Gerinnungsschemismus (mangelnde oder fehlerhafte Thrombozymabgabe der Gefässendothelien) beruhen, nicht unterscheiden und daher kommt es, dass eine grosse Zahl von Fällen, die in die Gruppe der thrombopenischen Purpura gehören, auch von bedeutenden Hämatologen

1) Noch vor Hayem und Denys hat, wie Kraus 1883 mitteilte, Brohm das wieder in Vergessenheit geratene Verhalten der Hämatoblasten bei gewissen Fällen von Purpura haemorrhagica erkannt. (Zit. nach Glanzmann.)

als Hämophilie beschrieben wurden. Immer mehr jedoch bricht sich die Erkenntnis Bahn, dass das Hauptmerkmal der echten Hämophilie ihr Vorkommen nur beim männlichen Geschlechte und ihre eigenartige hereditäre Uebertragung ist, die Lenz auf komplizierte Mendel'sche Gesetze zurückgeführt hat.

Bis zu einem bestimmten Punkte erschien die Pathogenese der „Purpura hémorrhagique protopathique" Hayem's durch die Arbeiten der letzten Jahre über die Beziehungen zwischen Thrombozyten und Blutungszeit geklärt. Die nächste Frage, die sich aufdrängte, war die nach dem Entstehungsmodus der als Hauptsymptom erkannten Thrombopenie.

Nur zwei Möglichkeiten lassen sich a priori denken, welche die Verminderung der Zahl der Thrombozyten bedingen könnten: entweder eine verminderte Bildung von Blutplättchen, oder ein vermehrter Untergang. Die erste Möglichkeit würde bedeuten, dass die Riesenzellen des Knochenmarks (Megakaryozyten), aus deren Protoplasma die Blutplättchen gebildet werden (Wright), als einzige Elemente ganz isoliert geschädigt oder gar vernichtet sind, die zweite Möglichkeit, dass der Megakaryozytenapparat intakt ist und nur eine abnorm starke Thrombozytolyse besteht. Frank (34) und Glanzmann, die sich zuerst mit der Frage nach der Entstehung der Thrombopenie bei der chronischen Purpura beschäftigt haben, glauben in Analogie zur Thrombopenie bei der akuten Aleukie oder aplastischen Anämie, bei der die Megakaryozyten allmählich ganz aus dem Knochenmark schwinden, an die erste Möglichkeit. In ähnlicher Weise spricht auch Pagniez von einer „Ermüdung oder Trägheit der hämatopoetischen Organe".

Unserer Ansicht nach sprachen gegen eine Schädigung der Knochenmarksriesenzellen morphologische Details an den wenigen vorhandenen Blutplättchen, welche in den Fällen von essentieller Thrombopenie meist abnorm gross sind, ja sogar die Grösse von Monozyten erreichen können, Verhältnisse, wie wir sie gewöhnlich bei gesteigerter Funktion und Reizung der Megakaryozyten treffen [vgl. Bunting (16)]. Uebrigens erscheint uns eine isolierte, so starke Schädigung der Knochenmarksriesenzellen ohne die geringste Beteiligung der anderen Knochenmarkselemente, wie sie zur Erklärung des nur in bezug auf die Blutplättchen schwer veränderten Blutbildes notwendig wäre, ganz ohne Analogie.

Eine Tatsache lenkt unsere Aufmerksamkeit in die andere Richtung: von 4 Fällen von essentieller Thrombopenie, die wir zu sehen Gelegenheit hatten, zeigten 3 einen beträchtlichen Milztumor, der 1—3 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel war. Auch aus der Literatur können wir eine Anzahl von Fällen aufzählen, bei denen ein Milztumor erwähnt wird, so 1 Fall von Türk, von Trembur, Fall 1 von Duke (23), Fall 5 und 6 von Bensaude und Rivet, Fälle von Hayem (Fall 2, 37. Vorlesung), Steiger, Esmein u. a.

Dieses häufige Vorkommen eines Milztumors[1]) bei der essentiellen Thrombopenie musste eine besondere Bedeutung haben. Aeltere Arbeiten [Aschoff (4), Foà und Carbone (20)], die später oft bestätigt wurden (Preisich und Heim, Pappenheim, Schridde u. v. a.), liessen uns den genaueren Zusammenhang zwischen der Thrombopenie und dem Milztumor erkennen, in dem sie es wahrscheinlich machten, dass die Milz das Organ der Zerstörung der Blutplättchen ist. In demselben Sinne sprachen Versuche von Port und Aiyama, die bei normalen Kaninchen nach der Milzexstirpation ein Ansteigen der Blutplättchenzahl sahen. So kamen wir auf die Vermutung, den Milztumor in unseren Fällen als Ausdruck einer stärkeren Funktion des Milzgewebes aufzufassen, und zwar in dem Sinne, dass Blutplättchen in bedeutend vermehrter Anzahl als normal zerstört wurden, dass also eine gesteigerte Thrombozytolyse in der Milz vor sich gehe.

Aus dieser Ueberlegung heraus rieten wir einer Patientin, die seit 10 Jahren dauernd an Hämorrhagien der Haut und der Schleimhäute litt und eben eine Attacke von wochenlang andauernder Epistaxis und geradezu bedrohlich erscheinende intrameningeale Blutungen durchgemacht hatte, zur Milzexstirpation.

Die Zahl der Blutplättchen hatte in den $3^1/_2$ Monaten, welche die Patientin auf der Klinik ans Bett gefesselt lag, konstant 300—600 (statt 200 000—300 000 der Norm) im Kubikmillimeter betragen und zeigte nicht die geringste Tendenz zu einer Vermehrung. Mit der geringen Zahl der Blutplättchen im Zusammenhang (Hayem, Le Sourd und Pagniez, Arthus und Chapiro, Bensaude, Bordet und Delange u. a.) stand auch das vollkommene Fehlen der Retraktilität des Blutkuchens.

Die Operation (am 10. 10. 1916 von Herrn Prof. Schloffer ausgeführt) zeigte einen äusserst günstigen Erfolg. Die Zahl der Blutplättchen stieg krisenartig in die Höhe, so dass sie bereits am 2. Tage nach dem Eingriff etwa 600 000 betrug. Parallel mit diesem Anstieg der Thrombozyten konnte auch eine sehr rasch beginnende Retraktion des Blutkuchens konstatiert werden.

Wie mit einem Schlage war nun die hämorrhagische Diathese verschwunden. Früher hatte jedes kleine Trauma ein starkes Hämatom zur Folge, Tag für Tag waren trotz strengster Bettruhe neue Hauthämorrhagien erschienen. Jetzt aber war nichts mehr von all dem zu sehen, die alten Hauthämorrhagien verschwanden allmählich vollständig.

Der Erfolg der Milzexstirpation schien unsere frühere Annahme voll zu bestätigen und wir hielten uns für berechtigt, für die essentielle Thrombopenie die Benennung „thrombolytische Purpura“ vorzuschlagen.

1) Dass Milztumoren bei hämorrhagischen Diathesen, die mit der Hämophilie verwechselt werden, häufig sind, scheint mir auch ein Ausspruch von Koch in seiner eingehenden Monographie über die Blutkrankheiten zu beweisen: „Fast alle Bluter tragen eine geschwollene Milz.“

Wir haben unsere Patientin bis heute in Beobachtung behalten. Ihr Zustand besserte sich zusehends, die Anämie schwand vollkommen. Das Körpergewicht nahm in 3 Monaten um 11 kg zu. Bald konnte die Patientin wieder ihre häusliche Arbeit verrichten. Bis heute ist die Tendenz zu Blutungen, die solange bei der Patientin bestanden hatte, nicht zurückgekehrt: Petechien und Ekchymosen traten nicht mehr auf; während der ganzen Zeit seit der Operation hatte Patientin nicht ein einziges Mal Nasenbluten; die Menses, die vor der Milzexstirpation regelmässig 6—10 Tage gedauert hatten und sehr profus waren, währten jetzt höchstens 2—3 Tage und der Blutverlust dabei war ein recht geringer.

Parallel mit diesem Erfolg, der klinisch anscheinend einer Heilung gleich kam, hielten sich die Blutplättchenzahlen nach der Operation immer über der kritischen Grenze, bei der sich die ersten Zeichen einer hämorrhagischen Diathese einzustellen pflegen (20 000—30 000). Sie sanken allerdings von der kurz nach der Operation erreichten übernormalen Zahl von 660 000 allmählich ab und bewegen sich in grossen Schwankungen um 100 000 herum. Die Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens blieb gleicherweise immer kräftig. Auffallend war jedoch, dass die Thrombozyten einige Zeit nach der Operation wieder zum grossen Teile eine abnorme Grösse annahmen und nicht selten wieder Riesenformen erschienen. Diese Tatsache im Verein mit der stark schwankenden, dauernd deutlich verminderten Blutplättchenzahl zwingt uns zur Vorsicht. Sie zeigt mit Wahrscheinlichkeit, dass der äusserlichen Heilung nicht ein tatsächliches vollständiges Verschwinden des Krankheitsprozesses entspricht, sondern dieser in allerdings sehr gemildertem und daher klinisch nicht erfassbarem Masse fortbesteht.

Wir hatten noch Gelegenheit, bei zwei anderen Fällen von thrombolytischer Purpura die Milzexstirpation vornehmen zu lassen.

Die eine Patientin — ein jetzt 25 Jahre altes Fräulein — litt, als wir sie im Dezember 1914 zum erstenmal sahen, seit 5 Jahren an andauernder hämorrhagischer Diathese (sehr häufig starkes Nasenbluten, Hauthämorrhagien, sehr profuse Menses), die während der Sommermonate besonders manifest wurde. Es gelang auf keine Weise, den Zustand der Patientin zu bessern, trotzdem zahlreiche Aerzte konsultiert wurden. Sie hatte andauernd starke Beschwerden als Folge der beträchtlichen chronischen Anämie. Schon im Jahre 1914 konstatierten wir das für die thrombolytische Purpura typische Blutbild: Erythrozyten 5 100 000, Hämoglobingehalt 60 pCt., Färbeindex 0,66; nur 700 Blutplättchen im Kubikmillimeter, und zwar meist Riesenformen. Zwei Jahre später, als wir an unserer ersten Patientin den grossen Erfolg der Spenektomie sahen, rieten wir auch dieser Patientin zur Operation.

In der Zeit kurz vor der Operation betrug die Zahl der Thrombozyten 300—500; die Retraktion des Blutgerinnsels fehlte vollständig.

Die Anämie war damals noch viel stärker als 1914: Erythrozyten 3 184 000, Sahli corr. 37, Färbeindex 0,53.

Nach der Splenektomie (18. 11. 1916) stieg die Zahl der Thrombozyten auch in diesem Falle sehr rapid an. Zwei Stunden nach der Operation betrugen sie bereits 8 800; gleichzeitig zeigte sich auch bereits eine deutliche, wenn auch noch geringe Retraktion des Blutkuchens. Am 3. Tage zählten wir 246 000 Blutplättchen und fanden dementsprechend eine maximale Retraktion. Von da an sinkt die Kurve der Thrombozyten wieder allmählich unter 20 000 (am 10. Tage). Am selben Tage trat Epistaxis geringen Grades auf, die aber bald aufhörte. Bis zu ihrer Entlassung aus der Klinik (21. 12. 1916) blutete die Patientin nicht mehr. Hauthämorrhagien traten während dieser Zeit nur ganz vereinzelt auf.

Die Besserung im Zustande der Patientin hielt an und steigerte sich in der Folge noch. Als wir sie in den folgenden Monaten öfter wiedersahen, befand sie sich vollkommen wohl, sie konnte zu Hause alle Arbeiten verrichten (selbst den Fussboden waschen), hatte keine anämischen Beschwerden mehr, die Zahl der Erythrozyten stieg auf 5 872 000, der Hämoglobingehalt wurde fast normal (96 Sahli corr.), das Körpergewicht stieg um etwa 4 kg. Die Zahl der Thrombozyten betrug im Februar und Mai 1917 etwa 33 000, sank dann aber wieder auf 10 000 herab. Nasenbluten hatte die Patientin nur im Juli, ein einziges Mal 1 Stunde lang, öfter einige Minuten (während eines Schnupfens usw.): Petechien waren nur am Oberkörper, besonders an den Armen sichtbar, anscheinend weil sie mit diesen schwerere Arbeiten verrichten musste. Die Menses dauerten 3—4 Tage, ein einziges Mal im Juli 6 Tage, während sie vor der Operation jedesmal mindestens 10 Tage lang gedauert hatten.

Der Effekt des Eingriffes in diesem Falle war, dass aus der kontinuierlichen Purpura haemorrhagica eine leichtere, intermittierend verlaufende geworden war und dass dadurch die Anämie der Patientin geschwunden, ihre Arbeitskraft fast vollkommen wiederhergestellt war.

Der dritte Fall betrifft ein 11jähriges Mädchen, das seit 3 Jahren die Symptome der hämorrhagischen Diathese zeigte: Immer neue Schübe von Petechien, Ekchymosen, Epistaxis. Die Blutungen steigerten sich im Frühjahr 1916 zu einer besonders schweren Krise. Als wir die Patientin im Herbst 1916 zum erstenmal untersuchten, betrug die Zahl der Thrombozyten nur 600—700 ebenso fehlte die Retraktion des Blutgerinnsels. Eine Anämie bestand damals nicht mehr, nur die starke Erythrozytose (Erythrozyten 5 560 000, Sahli corr. 120, Färbeindex 0,96) deutete auf frühere Anämie.

Die Splenektomie wurde am 18. 12. 1916 ausgeführt. Darauf kam es auch hier zu einem sehr rapiden Anstieg der Blutplättchen bis auf 267 000 (am 3. Tage), dann aber trat wieder ein sehr rasches Absinken

ein, so dass nach 7 Tagen nur noch 13 000 zu zählen waren. Am Tage darauf trat sehr heftiges Nasenbluten und Hämatemese ein, wodurch der Hämoglobingehalt des Blutes sehr stark herabgedrückt wurde. Trotz weiteren Sinkens der Zahl wiederholten sich diese starken Blutungen nicht. Nach einiger Zeit stiegen auch die Thrombozyten wieder an, ganz parallel damit trat auch die Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens ein. Immer jedoch bestehen starke Schwankungen in der Blutplättchenzahl (zwischen 5000 und 28 000). Petechien treten immer wieder auf, aber bedeutend weniger als vor der Operation. Grössere Ekchymosen sind überhaupt nicht mehr zu finden. Nur höchst selten hat die Patientin Nasenbluten (ein einziges Mal eine halbe Stunde lang), so dass sie den Sommer 1917 gegenüber dem Sommer des vorigen Jahres, wo sie etwa alle 14 Tage starkes Nasenbluten hatte, nach spontaner Angabe der Mutter unvergleichlich besser verbrachte.

Fassen wir zusammen, so können wir sagen, dass auch in diesen zwei Fällen durch die Splenektomie ein deutlicher Erfolg erzielt wurde, wenn er auch nicht so glänzend war wie im ersten Falle. Der dauernde Anstieg der Thrombozytenzahl war zwar nur relativ gering, aber, wie auch Duke betont, bedeutet schon ein kleines Plus an Blutplättchen in solchen Fällen klinisch eine deutliche Besserung. Vor der Operation mussten wir die beiden Fälle zur schweren Form der Erkrankung rechnen, jetzt aber gehören sie zur milderen Form: die Zahl der Thrombozyten ist ständig über 1000, oft sogar über 20 000, während sie früher konstant unter 1000 betrug.

Trotz dieser deutlichen Besserung auch in diesen zwei Fällen drängt sich uns aber die Frage auf, warum der Erfolg doch gegenüber dem ersten Falle so stark zurückblieb, da doch zweifellos alle 3 Fälle im Prinzip vollkommen gleicher Art und Genese sind.

Wir haben schon oben betont, dass auch der erste Fall ätiologisch nicht als geheilt angesehen werden kann. Deutliche Zeichen sprechen dafür, dass der Krankheitsprozess fortbesteht. Mit der Milz wurde daher keineswegs die einzige Krankheitsbedingung entfernt. In der Tat ist ja die Milz nur ein Teil eines grossen Systems, das Aschoff und Landau den Milzapparat oder retikulo-endothelialen Apparat genannt haben. Er spielt eine sehr wichtige Rolle im Metabolismus der Blutelemente und umfasst die Retikuloendothelien der Milz, gewisser Lymphdrüsen, besonders der sogenannten Hämolymphdrüsen, des Knochenmarks und die Kupffer'schen Sternzellen der Leber. Die Einheit des Milzapparates ist durch zahlreiche Tatsachen bewiesen: er zeigt intensiv vitale Karminspeicherung (Kiyono), Cholesterinspeicherung (Landau und MacNee, Anitschkow, Rothschild), Eisenspeicherung (Lepehne), Erythrophagie bei vielen Infektionskrankheiten (Ponfick u. v. a.), und bei Einverleibung von hämolytisch wirkenden Substanzen (Banti u. a.), Thrombozytophagie bei Infektionskrankheiten (Bernhardt, Kaznelson); grosszellige Hyper-

plasie beim Morbus Gaucher: bei Entfernung eines Teiles, z. B. der Milz, tritt eine vikariierende Hypertrophie anderer Teile, z. B. der Kupffer-schen Sternzellen oder Endothelien der Lymphdrüsen ein (M. B. Schmidt bei Mäusen, Pearce und Austin beim Hund, Kreuter beim Affen). Bei verschiedenen Tiergattungen sind verschiedene Teile des Systems im normalen Individuum in gleicher Funktion, doch in stärkerem Ausmasse tätig (beim Vogel die Kupffer'schen Sternzellen, beim Säugetier die Milz, Mac Nee).

Die Hyperfunktion dieses Zellsystems, die wir für die Pathogenese der thrombolytischen Purpura annehmen, könnte nun in verschiedenen Teilen des Systems lokalisiert sein, so dass der Erfolg der Splenektomie um so grösser ist, je stärker die Milz und je weniger andere Teile ergriffen sind. Und in der Tat war der Milztumor in unserem ersten Falle der weitaus grösste, im zweiten weniger ausgesprochen, im dritten klinisch überhaupt nicht konstatierbar.

Die Erscheinungen, die der Milzexstirpation in unseren 3 Fällen folgten, bringen uns neue Stützpunkte für unsere Vermutung, dass diese Form der hämorrhagischen Diathese auf vermehrter Thrombozytolyse beruht.

Wäre wirklich der Megakaryozytenapparat, wie Frank und Glanzmann annehmen, geschädigt und daher nur imstande, die ganz minimale Anzahl von Thrombozyten wie in unseren Fällen (etwa ein Tausendstel der Norm) in den Blutkreislauf zu werfen, so könnte man sich kaum vorstellen, dass innerhalb von 2 Tagen ein Anstieg von 300 auf 600 000, also auf das 2000 fache erfolgen könnte. Denn durch die Untersuchungen Duke's wissen wir, dass die Mutterzellen der Blutplättchen selbst beim normalen Tier etwa 5 Tage brauchen, um ihre Normalzahl wieder zu erreichen, wenn diese durch wiederholte Aderlässe und Reinjektion des defibrinierten Blutes auf ganz niedrige Werte (bis 21 000) herabgedrückt wurde. (Dabei ist noch der eventuell sehr starke Bildungsreiz in Rechnung zu ziehen, den die Blutentziehung und Blutinjektion wie jede parenterale Eiweisszufuhr auf die Megakaryozyten ausübt.) Bei geschädigtem Knochenmark dauert die Regeneration noch bedeutend länger: Bunting (15) fand bei Kaninchen nach Saponininjektionen, welche eine Knochenmarksschädigung bewirken, eine Zeit von 15 Tagen, bis die Blutplättchen ihr Maximum erreichten.

Erfahrungen aus den letzten Jahren, wo die Milzexstirpation sehr häufig in Anwendung kam, geben uns auch beim Menschen Beispiele dafür, welchen Einfluss die Splenektomie bei nachweislich geschädigter Megakaryozytenfunktion hat. Unter den Publikationen über Fälle von perniziöser Anämie, bei denen nach dem Vorgange von Eppinger, von Decastello, dann von Klemperer und Hirschfeld die Milz exstirpiert wurde, finden wir auch manchmal den Blutplättchen Aufmerksamkeit geschenkt. Bekanntlich ist die Zahl der Thrombozyten bei

perniziöser Anämie vermindert, und zwar manchmal so hochgradig, dass es zu hämorrhagischer Diathese kommt. Wright, Naegeli u. a. bringen die Thrombopenie bei der perniziösen Anämie mit der manchmal bedeutend verminderten Zahl der Riesenzellen des Knochenmarks in Zusammenhang.[1]) Dementsprechend finden sich auch in der Milz nur höchst selten bei perniziöser Anämie (im Gegensatz zur thrombolytischen Purpura, wie wir später sehen werden) Megakaryozyten (Ziegler).

Zeigt sich nun ein Unterschied zwischen den Blutplättchenzahlen nach der Splenektomie bei Anaemia perniciosa und thrombolytischer Purpura? Wir haben als charakteristisch für unsere 3 Fälle einen äusserst steilen Anstieg der Blutplättchenkurve hervorgehoben; der Höhepunkt war spätestens am 3. Tage nach der Operation erreicht, trotzdem der Ausgangspunkt so niedrig war, wie er bei der perniziösen Anämie kaum vorkommt. v. Decastello fand nun in 2 Fällen von Biermer'scher Anämie nach der Milzexstirpation ebenfalls einen bedeutenden Anstieg der Thrombozyten, in 2 anderen Fällen aber eine nur ganz geringe Vermehrung. Doch auch in den ersten beiden Fällen steigt die Kurve der Blutplättchen relativ langsam an, und erreicht, trotzdem vor der Operation die Verminderung der Thrombozyten bei weitem nicht so gross war wie in unseren Fällen von thrombolytischer Purpura, erst nach 10—14 Tagen übernormale Werte. Auch wir haben bei einem Falle von Anaemia perniciosa die Blutplättchen nach der Splenektomie zahlenmässig verfolgt (vgl. Kurve I): Vor der Operation betrugen sie 160 000, stiegen nachher von Tag zu Tag in die Höhe und erreichten erst am 9. Tage den Höhepunkt (426 000, also kaum das Dreifache). Auch ein Fall von Moffit zeigt dasselbe: vor der Splenektomie betrug die Zahl der Thrombozyten 97 000, und erst 4 Tage nachher nur 176 000. Und endlich berichtet Kohan über einen 22jährigen, von R. Mühsam operierten Patienten, der vier Tage nach der Operation zum Exitus kam: Wir können schliessen, dass in diesem Falle die Zahl der Blutplättchen nicht einmal über die kritische Grenze von 20 000—30 000 gestiegen ist. Aus allen diesen Befunden geht zur Genüge hervor, dass die Thrombozytenreaktion nach der Splenektomie bei perniziöser Anämie ganz beträchtlich in ihrer Intensität dem Anstiege in Fällen von thrombolytischer Purpura nachsteht. Was die manchmal so starke Vermehrung der Blutplättchen

---

1) Beobachtungen von Fällen von perniziöser Anämie zeigten uns, dass dies in manchen Fällen nicht der einzige Grund der Thrombopenie sein kann. So fanden wir in der Milz einer Patientin, bei der wir eine Splenektomie vornehmen liessen, die blutreiche Milz auch voll von Blutplättchen, die hier relativ viel zahlreicher waren als im Blut. In einem anderen Falle, der mit Tbc. peritonei kompliziert war, liessen sich auch häufig Makrophagen, die viele Thrombozyten in ihr Protoplasma aufgenommen hatten, nachweisen. Im Knochenmark desselben Falles, der im Leben nur 13000 Blutplättchen in 1 cmm hatte, fanden wir auch reichlicher Megakaryozyten als in der Norm.

einige Zeit nach der Splenektomie anbelangt, so möchten wir darauf hinweisen, dass man zu Beginn auch spontaner Remissionen sehr hohe Thrombozytenzahlen finden kann; vielleicht ist die Vermehrung in beiden Fällen ganz gleichwertig (allmähliche übernormale Regenerierung der Riesenzellen).

Entscheidend für die wenigstens anatomische Intaktheit der Megakaryozyten bei der thrombolytischen Purpura sprechen aber Befunde in den exstirpierten Milzen unserer Fälle. In allen liessen sich mehr oder weniger Knochenmarksriesenzellen (im zweiten Falle sogar reichlich — in manchen Gesichtsfeldern bis 3 und 4) nachweisen. Dies war nicht etwa der Ausdruck einer myeloischen Metaplasie in der Milz, da von einer solchen sich höchstens Spuren entdecken liessen in Form von ganz vereinzelten Myelozyten. Es handelt sich vielmehr zweifellos um Riesenzellenembolien ganz analog denen in der Lunge, Embolien, die zuerst von Aschoff (5) beschrieben wurden, und in Fällen, wo reichlich Knochenmarksriesenzellen gebildet und in die Blutbahn gestossen werden, vorkommen. In der Milz und anderen parenchymatösen Organen finden sie sich dann aber immer in bedeutend geringerer Zahl als in der Lunge, in deren Kapillaren sie meist abgefangen werden. Die Reichlichkeit der Riesenzellenembolien spricht für deren reichliches Vorhandensein im Knochenmark, und dieses geht wieder der Stärke der Regeneration der Blutplättchen parallel (Wright, Bunting, Ogata). In Fall 2 konnten wir ferner auch in Präparaten des strömenden Blutes zweimal aktive, d. h. blutplättchenabschnürende Megakaryozyten — bei einem dritten war das Protoplasma abgestreift — nach der Milzexstirpation nachweisen, und zwar zu einer Zeit, wo die Thrombozytenzahl bereits wieder erheblich gesunken war (vgl. die Abbildung in meiner Arbeit 39). Es wäre doch ein merkwürdiger Zufall, wenn gerade nur die 2 Megakaryozyten, die wir sahen, Zeichen einer Funktion zeigten, und sonst die Riesenzellen im Körper in ihrer Aktivität gelähmt wären. Auch in zwei anderen Fällen fanden wir je einmal bei relativ niedriger Blutplättchenzahl einen Megakaryozytenkern im Ausstrichpräparat. Alle diese Tatsachen lassen es uns als höchstwahrscheinlich erscheinen, dass die Bildung der Blutplättchen keineswegs primär geschädigt, sondern eher gesteigert ist. Der direkte Beweis dafür kann leider noch nicht genau erbracht werden, da wir auch in der Literatur nur einen einzigen Fall von Purpura[1]) finden, bei dessen Sektionsbefund eine wenn auch nur kurze Bemerkung über das Knochenmark gemacht ist: „Form und Menge der Zellen zeigen ein der Norm entsprechendes Verhalten" [Trembur (77)].

Noch zu einer andern Hypothese müssen wir Stellung nehmen, die man zur Erklärung des Erfolges der Milzexstirpation in unseren Fällen

---

1) 14jähriges Mädchen, das seit etwa 10 Jahren an Blutungen litt. (Als Hämophilie beschrieben.)

heranziehen könnte. Klemperer und Hirschfeld (in ähnlicher Weise auch Frank) haben, durch die manchmal nach Splenektomie beobachtete Polyglobulie und durch die Besserung, welche durch die Operation auch bei Anaemia perniciosa erzielt wird, veranlasst, angenommen, dass die Milzexstirpation durch Wegfall eines die Erythropoese hemmenden Hormons[1]) einen besonders starken Knochenreiz darstelle; so werde das erlahmende Knochenmark gewissermassen zu neuer Tätigkeit aufgepeitscht und infolgedessen eine Remission der Anämie erzielt. Und so könnte man sich auch vorstellen, dass das in unseren Fällen vielleicht funktionell in Bezug auf die Blutplättchenproduktion insuffiziente Mark durch die Splenektomie zu besonders starker Regeneration gebracht wird. Gegen die Ansicht von Klemperer und Hirschfeld spricht jedoch die genauere Analyse der Remissionen, welche die Milzexstirpation bei der Biermerschen Anämie bewirkt (Eppinger). Denn das erste, was sich nach der Operation bei diesen Fällen zeigt, ist das sehr rasche Verschwinden der Zeichen des erhöhten Blutzerfalls: Besteht ein Ikterus, so verschwindet er in wenigen Tagen. Die Urobilinogenreaktion im Harn wird negativ und ebenso verliert das Serum sehr rasch seine dunkle Färbung. Der Hämoglobinstoffwechsel ist, so weit er aus quantitativen Bestimmungen des Urobilins im Stuhle erschlossen werden kann, gegenüber der Zeit vor der Milzexstirpation ganz bedeutend herabgesetzt (Eppinger). Diese Tatsachen zeigen, dass die Milzexstirpation in erster Linie den abnormen Blutabbau vermindert und dass eine eventuell vorhandene Anregung des Knochenmarks zu vermehrter Blutbildung nur ein sekundäres Hilfsmittel zur Hebung des Hämoglobingehaltes ist und in ihrer Intensität nicht allzu hoch veranschlagt werden darf. Und in der Tat haben denn auch anatomische Befunde des Knochenmarkes von splenektomierten Menschen keine Zeichen einer Hyperplasie und nur ganz geringe Abweichungen von der Norm ergeben (Port). Analog würde auch die Erklärung der Wirkung der Splenektomie in unseren Fällen kaum ausreichen, die maximale Reaktion der Thrombozyten zu erklären, die wir gefunden haben. In gleichem Sinne sprechen vielleicht auch Befunde von Bittner, der das Knochenmark bei Kaninchen nach der Splenektomie untersuchte: die Megakaryozyten zeigten nie eine auffallende Veränderung ihrer Zahl. Dies ist um so bedeutungsvoller, als gerade die Riesenzellen des Kaninchens

1) Nach Erscheinen meiner ersten Mitteilung machte mich Herr Dr. Glanzmann freundlichst aufmerksam, dass er von einem ähnlichen Standpunkte aus (Möglichkeit eines in der Milz gebildeten Giftes, welches die Funktion der Megakaryozyten hemmt) den Gedanken einer „ätiotropen chirurgischen Therapie“ in seiner Arbeit streifte (Glanzmann 35, S. 400). Ebenso teilte mir damals Herr Dozent Frank mit, dass er sich schon länger mit dem Plane der Milzexstirpation bei der essentiellen Thrombopenie trug, und zwar von dem unserer Ansicht nach allzu hypothetischen Standpunkt der unspezifischen lienalen Hemmung der Knochenmarksfunktion aus, ein Standpunkt, der nicht wie unsere Auffassung auf Tatsachen der Milzphysiologie zurückgreifen kann.

auf Reize sehr leicht mit Hyperregeneration antworten, z. B. nach Hämorrhagien, sterilen Entzündungen [Bunting (19)], Staphylokokkeninjektionen [Ogata (61)] u. ä.

Berücksichtigen wir alle vorher erwähnten Gründe: Unvereinbarkeit der rapiden Regeneration der Blutplättchen in unseren Fällen mit einer Schädigung der Megakaryozyten, Unterschied der Thrombozytenkurve nach Splenektomie bei Perniziosa und thrombolytischer Purpura, Vorhandensein von Megakaryozytenembolien in der Milz, Unwahrscheinlichkeit einer derartig intensiven Reizwirkung der Milzexstirpation auf das Knochenmark, dass sie die starke Blutplättchenreaktion bewirken könnte, so können wir die Thrombopenie bei unseren Fällen kaum als Insuffizienzsymptom des Markes deuten und es bleibt per exclusionem die Annahme einer vermehrten Thrombozytolyse viel wahrscheinlicher, ganz abgesehen davon, dass durch die letztere Annahme auch der häufige Milztumor eine einfache Erklärung findet als Ausdruck einer gesteigerten Funktion des Milzapparates in der Zerstörung der Blutplättchen.

Können wir aber auch direkte Anhaltspunkte für eine vermehrte Thrombozytolyse finden, wie z. B. beim hämorrhagischen Typhus, bei welchem im gesamten retikulo-endothelialen Apparat eine abnorm gesteigerte Thrombozytophagie nachzuweisen ist (41)? In einem der Fälle (2), in dem uns die Blutplättchenfärbung im Milzschnitte gelang, fand sich keine vermehrte Aufnahme von Blutplättchen in den Pulpazellen. Auch in den Milzausstrichen der anderen Fälle sahen wir keine mit Blutplättchen beladenen Zellen. Doch der Vergleich zwischen den Milzausstrichen der drei Fälle ergab, dass im ersten Fall, wo der Erfolg der Operation besonders gross war, die Zahl der Blutplättchen — trotz etwa in allen drei Fällen gleicher Zahl im strömenden Blut — in der Milz bedeutend grösser war. Ja, in diesem Falle war die Zahl auch grösser als im Ausstrich der Milz einer perniziösen Anämie[1]), die im Blute 85000 Blutplättchen, also etwa das 100 fache aufwies. Im Milzschnitt des Falles 2 sind ebenfalls reichlicher Blutplättchen vorhanden als dem Blutgehalt der Milz entspricht. Diese Blutplättchen liegen dabei nur höchst selten in den abführenden Sinus, sondern zum grössten Teil innerhalb des Pulpagewebes, in welchem sie wohl zweifellos dem Untergange geweiht sind. Normalerweise sind die Blutplättchen meist im Sinus gelegen (Hal Downey, Schilling). Diese relative Anschoppung der Milz mit Blutplättchen darf wohl mit der Hyperämie bei hämolytischen Anämien in Parallele gesetzt werden, und wie diese trotz Fehlens einer besonders starken Phagozytose ein Zeichen vermehrten Untergangs der Erythrozyten ist, so dürfen wie auch die Vermehrung der Thrombozyten in der Milz als Ausdruck stärkerer Thrombozytolyse auffassen.

---

1) Wir können nur Ausstriche mit etwa gleichen Zahlen von Blutplättchen im Blut vergleichen, da selbstverständlich der Gehalt der Milz an Thrombozyten auch von ihrer Zahl im Blute abhängt.

Fassen wir zusammen, so geht unsere Ansicht über die Bedingungen welche die Blutplättchenkurve nach der Splenektomie in unseren Fällen formen, dahin, dass durch den Wegfall des übermässig funktionierenden Organs die schon früher vermehrte Tätigkeit des Megakaryozytenapparates aus dem Latenzstadium heraustritt und manifest wird, die Zahl der Blutplättchen mit grosser Schnelligkeit in die Höhe schnellt. Der Höhepunkt des Anstiegs hängt von dem Anteil ab, den die Milz als solche an der Erkrankung des lienalen Systems hat. Erfahren nun die anderen Teile des Systems nach der Splenektomie eine vikariierende Hyperfunktion oder sind sie von Haus aus hyperaktiv, so kommt die vermehrte Thrombozytolyse wieder stärker zur Geltung — die Blutplättchenzahl sinkt wieder ab, und zwar je nach der Stärke der Hyperfunktion der Retikuloendothelien. Diese Periode dürfte dem tiefsten Punkt in den Thrombozytenkurven nach der Milzexstirpation entsprechen: Dann aber hebt sich die Kurve allmählich wieder bis zu einem Punkte, der der Stärke und dem Grade der Erkrankung des Milzapparates mit Ausnahme der Milzpulpa entspricht. War diese besonders stark affiziert, was sich aus der Grösse des klinisch feststellbaren Milztumors erschliessen lässt, so glauben wir, soweit sich schon jetzt ein Urteil aus der geringen Zahl unserer Fälle abgeben lässt, zur Splenektomie raten zu müssen.

Anhang.

Fall 1. Ullriche F., 36 Jahre alt. Aufnahme in die Klinik am 29. 6. 1916. Seit ihren frühesten Mädchenjahren bemerkte die Patientin sehr häufig blaue Flecke auf ihrem Körper. Seit dem sechsten Lebensjahre litt sie öfters an Nasenbluten, das immer einige Stunden andauerte; manchmal war es so arg, dass eine hintere Tamponade angelegt werden musste. Die Menses, welche im 15. Lebensjahre auftraten, waren immer sehr profus und dauerten zu jener Zeit immer etwa 5—7 Tage.

1901 hatte die Patientin eine Attacke von Blutungen, die vier Wochen lang andauerte.

1906 traten ganz plötzlich im Anschluss an die Periode heftige Blutungen aus Genitale, Nase und Mund auf. Da der Arzt diese Blutungen nicht zu stillen imstande war, schickte er die Patientin ins Krankenhaus.

Aus der Krankengeschichte entnehmen wir die Beschreibung des damaligen Zustandes der Patientin: „Die Haut ist ungemein blass: Temperatur nicht erhöht. Ueber den ganzen Körper zerstreut einzelne hirsekorn- bis linsengrosse Blutaustritte; daneben auch vereinzelte grössere, blaugefärbte, diffuse Unterhautzellgewebsblutungen. Aus dem Genitale besteht konstant eine leichte Blutung, desgleichen Blutungen aus der Nase und der Gingiva. — Der erste Herzton ist sehr unrein. Puls 108, regelmässig. — Leber und Milz nicht vergrössert. — Im Harn kein Eiweiss, kein Urobilin, kein Blut. — Blut: R 1570000, W 5400; Oligochromämie, Poikilozytose, vereinzelt Normoblasten.

Trotz Anwendung von Styptizin, Gelatine, Scheidentamponade und trotz vollkommener Bettruhe blutete es aus dem Genitale dauernd weiter. Wiederholt tritt sehr starkes Nasenbluten auf. Die Erythrozytenzahl sinkt auf 940000. Es treten ziemlich heftige Magen- und Darmerscheinungen dazu: heftiges Erbrechen, Diarrhöen, Schmerzen im Abdomen; Fieber bis über 40°, zwei Wochen lang anhaltend.

Nach siebenwöchigem Krankenhausaufenthalt hörten die Blutungen auf; die Erythrozytenzahl hob sich wieder. Als Patientin das Krankenhaus verliess, wog sie nur 48 kg und fühlte sich äusserst schwach. Erst im Verlauf von dreiviertel Jahren erholte sie sich wieder, so dass sie ihr urprüngliches Körpergewicht von etwa 80 kg erreichte. Die Blutungstendenz blieb aber seit der Zeit dauernd bestehen: fortwährend traten neue Petechien am ganzen Körper auf, sie wurden zahlreicher, wenn Patientin sich irgendwie anstrengte.

1910 überstand Patientin eine Geburt, bei der sie ebenfalls sehr stark geblutet haben soll.

1913 trat wieder eine Attacke von sehr starken Genitalblutungen und Nasenbluten ein, so dass die Patientin wieder das Krankenhaus aufsuchen musste. Trotz Injektion von Gelatine trat jedoch auch hier wiederholt starkes Nasenbluten ein.

Ebenso hatte sie in den folgenden Jahren andauernd Haut- und Schleimhautblutungen. Die Periode dauerte immer etwa 10 Tage.

Ende Juli 1916 begann sie abermals äusserst heftig aus der Nase zu bluten, so dass der behandelnde Arzt ihre Ueberführung auf die Klinik anordnete.

In ihrem 5. Lebensjahre hat Patientin Variola durchgemacht. Eine Schwester und die Mutter starben an Lungenschwindsucht. Der Vater soll als Kind häufig Nasenbluten gehabt haben.

Status praesens Ende Juni 1916: Dunkelhaarige Patientin von gutem Ernährungszustand; Schleimhäute etwas blass, Haut von leicht gelblichem Kolorit; der ganze Körper übersät von kleinen und kleinsten Petechien verschiedenen Alters (rote, violette, braune), am zahlreichsten an den Unterschenkeln, an den Armen und am Hals, besonders supra- und infraklavikular. Grosse 3 cm breite und 10 cm lange rotviolette Suffusion am rechten Oberarm, ebenso eine über handtellergrosse am Mons Veneris. Streichen der Haut mit dem Spatel erzeugt kleine Hämorrhagien. Im Gesicht kleine Narben nach Variola. Vordere und hintere Nasentamponade. — Lunge o. B. Herz perkutorisch vergrössert; an der Herzspitze kurzes systolisches Geräusch. Puls 100, regelmässig, etwas schnellend; Arterienrohr sehr zart. — Milz als mässig derber Tumor bei Inspiration 3 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel. Leber nicht vergrössert. Lymphdrüsen o. B. Sternum und Tibien nicht druckempfindlich. — Nervensystem: Pupillen reagieren prompt auf Licht, Patellarsehnenreflexe normal. — Harn: Eiweiss-, Zucker-, Diazoreaktion negativ, Aldehydreaktion positiv, Indikan negativ. Im Sediment spärlich Erythrozyten. Harnmenge 500 bis 2000 ccm (spezifisches Gewicht 1022 bis 1010). — Stuhl: Obstipation (bis 3 Tage kein Stuhl). Guajakreaktion maximal. — Blutdruck nach Riva-Rocci 115/50. — Butbild bei der Aufnahme: R 3792000, Sahli 125/3, korrigiert 60, Färbeindex 0,70, W 6710, N 5260 (78,4 pCt.), Ly 1110 (16,6 pCt.), Eos 40 (0,6 pCt.), Mono 250 (3,8 pCt.). Blutplättchen fanden sich nur äusserst spärlich, etwa 200 im Kubikmillimeter, und diese sind meist Riesenformen. Das rote Blutbild zeigt die typischen Erscheinungen der sekundären Anämie: nur schwach gefärbte R, leichte Poikilozytose, wenig Mikrozyten. Vereinzelt Normoblasten. An den Leukozyten war nichts besonders Auffallendes zu bemerken. Regelmässig (auch in den späteren Blutbefunden) sieht man Myelozyten. Sie sind unserer Ansicht nach Zeichen einer Reizung des Knochenmarks (anscheinend durch die chronische Anämie, denn im Fall 3, in welchem keine Anämie bestand, finden sie sich nicht) aufzufassen. Etwas Charakteristisches gerade in dem Vorkommen von Myelozyten und Normoblasten in diesen Fällen von hämorrhagischer Diathese können wir aber keinesfalls sehen und von einer „Purpura myéloide“ zu sprechen wie Lenoble halten wir mit Bezançon und Labbé u. a. für vollkommen unberechtigt, wie denn auch viele der Fälle, die Lenoble so benennt, nur sehr wenig Beziehungen zu unserem

Krankheitsbild haben. Entsprechend der äusserst reduzierten Zahl der Thrombozyten[1]) zeigt der Blutkuchen nicht die geringste Retraktion. Die Gerinnungszeit nach Bürker beträgt 3 Minuten, ist also etwas verkürzt. Resistenz der Erythrozyten: minimale 0,46, maximale 0,28. — WaR negativ. Wir versuchten eventuell im Blut der Patientin vorhandene Thrombolysine nachzuweisen, jedoch mikroskopisch konnten wir weder Auflösung noch Agglutination von normalen menschlichen Blutplättchen, die in Kochsalzlösung aufgeschwemmt waren, sehen. Ebenso wenig nach einstündigem Verweilen im Brutofen. Auch Substanzen, wie im Antihämatoblastenserum von Lesourd und Pagniez (55), welche die Retraktion des Blutkuchens hemmen oder verhindern, konnten wir nicht im Serum der Patientin nachweisen: Normalblut zeigte bei Zusatz verschiedener Mengen ($^1/_4$, $^1/_2$, $^2/_3$) des Serums genau dieselbe Retraktion wie Zusatz eines Normalserums. —

Zur Stillung der Blutungen wurden versucht: intravenöse Injektion von 10 ccm 6 proz. Kochsalzlösung, 5 ccm Milch intraglutäal, Calcium lacticum 3—5 g täglich, ohne dass ein besonderer Erfolg erzielt wurde. Die Patientin lag wochenlang mit dem Tampon in der Nase zu Bett; sobald dieser entfernt wurde, fing die Blutung von neuem an. Erst allmählich traten Pausen ein, in denen kein Nasenbluten bestand. Nach etwa 6 Wochen hörte es ganz auf. Das Zahnfleisch blutete jedoch andauernd, ebenso traten immer neue Schübe von Hauthämorrhagien ein.

Am 11. 9. 1916 trat eine neue Komplikation ein, die im Zustand der Patientin erst so recht die Gefahr erkennen liess, welche hinter den jetzt scheinbar geringfügigen Blutungen schlummerte: Es traten ganz plötzlich heftige Kopfschmerzen ein, heftiges Erbrechen, Abgeschlagenheit, ein Zustand, der mehrere Tage lang anhielt und allmählich abklang. Wir glauben als Ursache dieser plötzlichen Hirndruckerscheinungen Blutungen in die Meningen annehmen zu müssen.

Das Blutbild wies im Anfang des Spitalsaufenthaltes noch eine Verschlimmerung auf: die Zahl der R sank bis 3100000, der Hämoglobingehalt bis 47 Sahli corr. Mit dem allmählichen Aufhören der starken Blutungen besserte sich aber die Anämie etwas. Die Verminderung der Thrombozytenzahl jedoch blieb ganz konstant (höchstens 600 im Kubikmillimeter).

Hayem und seine Schule haben die chronische Purpura haemorrhagica in eine kontinuierliche und eine intermittierende Form eingeteilt. Der ganze Verlauf unseres Falles mit seinen plötzlichen Krisen stärkster Hämorrhagien entspricht der intermittierenden Form.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass in manchen Fällen dieser Form die Blutungstendenz in den Intervallen wirklich vollkommen verschwunden ist, d. h. dass nur während der Krisen die pathogenetisch so

1) Unter den vielen hunderten von Prüfungen der Retraktion, die wir vornahmen, haben wir nicht ein einziges Mal die Retraktion des Blutkuchens bei Zimmertemperatur vermisst, wenn die Zahl der Blutplättchen hoch war und das Blut in U-Röhrchen von etwa 1 mm lichter Weite aufgefangen wurde. Nur wenn man das Blut in gewöhnlichen Eprouvetten auffing, kam es vor, dass keine Retraktion eintrat trotz hoher Blutplättchenzahlen. Ob die Angaben französischer Autoren (Hayem, Aynaud u. a.), die vereinzelt keine Retraktion trotz Vorhandenseins vieler Thrombozyten sahen, auf derartigen technischen Differenzen beruhen, können wir nicht entscheiden. Le Sourd und Pagniez, welche am entschiedensten für die Abhängigkeit der Retraktion von den Blutplättchen eintreten, meinen, dass in diesen seltenen Fällen an eine Insuffizienz der Blutplättchen zu denken wäre. Angeblich sollen auch Fälle von aplastischer Anämie vorkommen, die trotz Fehlens von Blutplättchen gute Retraktion des Blutkuchens zeigen (Aynaud, Babonneix et Raisseau).

wichtige Thrombopenie besteht und die Blutplättchenzahlen während des Intervalles sehr hohe sind (Fälle von Hayem, Wagner, Duke usw.). Ob die Thrombozyten auch morphologisch in diesen Fällen normal sind, so dass während des Intervalles eine richtige Diagnose überhaupt nicht gestellt werden kann, müssen künftige Untersuchungen ergeben.

Weit wichtiger erscheint uns jedoch die Tatsache, dass es Fälle gibt, welche sicher eine kontinuierliche extreme Thrombopenie haben, die kaum mehr gesteigert werden kann, und die trotzdem so krisenartig verlaufen wie die echte intermittierende Form. Allerdings sind in diesen Fällen die Intervalle nur relative Besserungen. Denn gewisse Symptome der abnormen Blutungstendenz, wie Petechien, gelegentliche Epistaxis, starke Menses usw. bestehen dauernd. Zu diesen Fällen gehört unser Fall (ebenso Fall 3). Nach Aufhören der starken Blutungen trat die hämorrhagischen Diathese anscheinend wieder in ein Stadium der Latenz; trotzdem aber blieb die Thrombozytenzahl immer so niedrig wie zur Zeit der schwersten Blutungen. Bei unserem dritten Fall (siehe später) konnten wir direkt monatelang nach einer Krise (tagelang dauerndes unstillbares Nasenbluten) das Blut untersuchen. Auch während dieser Besserung betrug die Blutplättchenzahl nur 700. Wieso es in diesen Perioden nicht zu schwereren Blutungen kommt, erscheint noch vollkommen ungeklärt.

Am 10. 10. 1916 wurde die Milzexstipation, auf welche die Patientin auf der chirurgischen Klinik durch mehrere Gelatineinjektionen und Calcium lacticum-Medikation vorbereitet worden war, von Herrn Prof. Schloffer ausgeführt; die Operation ging rasch vonstatten, da die Milz nur an ihrem oberen Pole durch streifenförmige Adhäsionen fixiert war; diese wurden zwischen Klemmen durchtrennt. Infolge exakter Blutstillung kam es nur zu minimaler Blutung.

Auch die Wundheilung nahm einen normalen Verlauf: der postoperative Temperaturanstieg erreichte höchstens 38°.

Die Untersuchung der exstirpierten Milz (von Herrn Prof. Ghon, dem ich für die Ueberlassung seiner Befunde zu grösstem Dank verpflichtet bin, durchgeführt) ergab: Milz 16:10:3; schlaff. Kapsel getrübt. Schnittfläche dunkelrot, blutreich. Follikel unsichtbar, Trabekel deutlich, Pulpa nicht abstreifbar. In der Pulpa eingestreut bis linsengrosse, verwaschene, gelblich-rote Herde. Gefässe o. B.

Mikroskopisch zeigt die Milz stellenweise ziemlich erweiterte Bluträume. Das Retikulum vielleicht teilweise auch etwas verdickt; der lymphatische Apparat im allgemeinen wenig entwickelt und ungleich. Die Follikel meistens klein und unscharf. Bemerkenswert erscheinen in der Milz in Menge grosse Zellen, die morphologisch den Zellen vom Typus Gaucher ähneln, sich aber mit Sudan als fetthaltige Zellen erweisen. Sie entsprechen den sogenannten Lipoidzellen der Milz (vgl. Kusunoki), die bei anämischen Prozessen in verschiedener Reichlichkeit nachgewiesen werden können. In den Pulpasträngen finden sich im übrigen neben den Pulpazellen in ziemlich reichlicher Menge ausgereifte myeloische Elemente: polymorphkernige, neutrophile Leukozyten, spärlicher polymorphkernige Eosinophile, viele Erythrozyten und in mässiger Menge Megakaryozyten. In spärlicher Menge finden sich auch stellenweise Myelozyten."

Die Färbung auf Blutplättchen im Schnitt gelang uns nicht, da wir es versäumten, Milzstücke in Sublimat zu fixieren.

In mit Gentianaviolett (oder Brillantkresylblau) versetzter Kochsalzlösung zerzupften Milzstückchen finden sich sehr reichlich Haufen von runden, intensiv tingierten Gebilden, die etwa ein Viertel der Grösse eines Erythrozyten erreichen und deutlich gekörnt aussehen. In diesen Haufen sind manchmal auch Erythrozyten und Leukozyten eingeschlossen. Ziemlich reichlich finden sich auch diese dunkelgefärbten Gebilde vereinzelt und zeigen manchmal einen hellen Saum. Sie entsprechen wohl sicher den Milzplättchen, wie Aschoff (4) sie zum erstenmal beschrieben hat.

In nach Giemsa gefärbten Ausstrichpräparaten finden sich denn auch reichlich Thrombozyten (besonders Riesenformen).

Um einen Schluss auf die Menge der Blutplättchen ziehen zu können, verglichen wir das Ausstrichpräparat einerseits mit dem Milzausstrich einer perniziösen Anämie, die im strömenden Blut nur 2000 Blutplättchen hatte, andererseits mit dem einer Patientin mit 85000 Blutplättchen: im ersten Falle fanden wir nur hier und da ein Blutplättchen, im zweiten Falle entsprechend der viel höheren Zahl im Blutstrom auch in der Milz bedeutend mehr; aber doch noch viel weniger und nie solche Riesenformen wie im Falle der thrombolytischen Purpura, die im Blute sogar weniger als 1000 Blutplättchen hatte.

Nach der Operation war die hämorrhagische Diathese vollständig verschwunden. Den raschen Anstieg der Thrombozyten zeigt Kurve 1. Die starke Verminderung der Blutungszeit bewies das Fehlen jeglichen Nachsickerns der durch die Franke'sche Nadel gesetzten Stichwunde, die früher noch lange nachgeblutet hatte. Neue Blutungen traten nicht mehr auf, die alten blassten ab und waren in ganz kurzer Zeit verschwunden. Bald hatte sich die Patientin völlig erholt und konnte am 2. 12. 1916 die Klinik verlassen. Sie hatte in dieser Zeit seit der Operation um 3 kg zugenommen. Der Hämoglobingehalt betrug 83 pCt. (Sahli korrigiert).

Ueber ein Jahr ist jetzt seit der Operation verflossen. Während dieser Zeit sahen wir die Patientin oft wieder und konnten uns selbst von der Dauer des Erfolges überzeugen. Die Patientin, die sich selbst sehr genau beobachtete, konnte nie mehr auch nur die kleinsten Hautblutungen bemerken. Nie mehr hatte sie Nasenbluten, und ebenso war das Zahnfleischbluten verschwunden. Die menstruellen Blutungen waren von normaler Stärke und dauerten höchstens 3 Tage.

Die Patientin fühlte sich vollkommen gesund. An Körpergewicht nahm sie in den ersten Monaten noch zu (im ganzen seit der Operation um 11 kg). Dann jedoch sank das Gewicht wieder, da die Patientin infolge des Krieges Nahrungssorgen hatte und auch starke Aufregungen durchmachen musste.

Wir müssen noch auf die Veränderungen des Blutbildes eingehen. Die Zahl der roten Blutkörperchen sank unmittelbar nach der Operation ziemlich stark ab (von 5,3 auf 3,8 Millionen), ebenso der Hämoglobingehalt von 76 auf 60; die Ursache dieses Sinkens blieb uns unklar. Es entsprach wohl der häufig bei experimenteller Milzexstirpation beobachteten Abnahme der roten Blutkörperchen („lienale Anämie", vgl. Bittner). Bald jedoch hob sich die Erythrozytenzahl wieder und erreichte innerhalb zwei Wochen die Normalzahl. Im weiteren Verlaufe entwickelte sich eine immer zunehmende Erythrozytose, die nach etwa 6 Monaten 6,4 Millionen betrug. Ein halbes Jahr lang blieben diese hohen Werte bestehen, dann erfolgte ein allmähliches Sinken zu normalen Zahlen. Während der Periode der Erythrozytose bestand eine auffallende Aniso- und Poikilozytose. Der Hämoglobingehalt hob sich langsamer und erreichte erst nach 3 Monaten den Normalwert, überstieg ihn ebenfalls und betrug auf seinem Höhepunkt (9 Monate p. oper.) 124. Der Färbeindex blieb infolge der hohen roten Blutkörperchenzahlen lange unter 1 und erreichte seinen Normalwert erst, als die roten Blutkörperchen wieder auf normale Zahlen gesunken waren. Die nach der Splenektomie besonders häufig bei perniziöser Anämie beobachtete Normoblastenkrise war auch in diesem Falle sehr deutlich, wenn auch bei weitem nicht so maximal wie im

nächsten Falle (2): Am 4. Tage nach der Operation stiegen die schon vorher in geringer Zahl vorhandenen Normoblasten ganz plötzlich auf 2840, sanken jedoch innerhalb von 4 Tagen wieder auf die ursprünglichen Werte. Ganz verschwunden aber waren sie erst nach 3 Monaten. Jollykörperchen traten ebenfalls in grosser Zahl auf und betrugen nach etwa 9 Monaten immer noch 4000.

Die Thrombozyten fielen nach dem maximalen Anstieg (660000) nach der Operation allmählich wieder ab bis auf 66000 (nach etwa 1 Monat). Dieses tiefe Sinken nach dem ersten maximalen Anstieg, das hier nur angedeutet ist, werden wir in den

Kurve 1.



Thrombozytenkurve nach der Milzexstirpation von Fall 1 (———) und eines Falles von perniziöser Anämie (--------).

beiden nächsten Fällen viel ausgesprochener finden. Wir vermuten, dass es der einsetzenden Ueberfunktion des für die Milz eintretenden Teiles des retikulo-endothelialen Apparates entspricht. Doch dauert es in diesem Falle nur kurze Zeit und ist von einem zweiten Anstieg über die Norm (bis über 300000) gefolgt. In der späteren Zeit zeigt die Blutplättchenkurve immer sehr starke Schwankungen um 100000 herum, so dass einmal sogar nur 47000 zu zählen sind. Nie jedoch wird die Grenze, bei der Blutungen auftreten, erreicht. Fast bei jeder Zählung überwiegen jedoch immer grössere Formen. Die Retraktion ist immer vorhanden und zeigt eigentlich nur während des niedrigen Wertes von 47000 eine Verringerung der Intensität.

Tabelle I.

Datum	R in Million.	Sahli	F.-I.	W	N absol.	N pCt.	Ly absol.	Ly pCt.	Eos absol.	Eos pCt.	Ma absol.	Ma pCt.	Mono absol.	Mono pCt.	T	Retr.	Bemerkungen
1916																	
1. 7.	3,792	60	0,70	6710	5260	78,4	1110	16,6	40	0,6	40	0,6	250	3,8	200	0	My; Nobl.
4. 7.	3,100	51	0,75	6820	5770	84,6	570	8,2	30	0,4	30	0,4	380	5,6	250	0	My; Nobl 50 (0,8 pCt.).
15. 7.	3,176	47	0,67	5160	3970	77,0	720	14,0	50	1,0	40	0,7	380	7,3	360	0	Nobl; My.
25. 7.	3,592	54	0,68	2760	1890	68,5	510	18,5	10	0,5	40	1,5	220	8,0	350	0	Reizform 30 (1,0); Nobl 50 (2,0).
20. 8.	3,892	61	0,70	4200	2830	67,3	1050	25,0	70	1,7	40	1,0	210	5,0	630	?	Nobl.
1. 10.	5,328	76	0,85	3730	2570	68,8	880	23,7	30	0,8	60	1,5	190	5,2	300	?	My; Rf; Metamy; Resistenz 0,48—0,28; vital färbbare R 15 900.
10. 10.	Milzexstirpation.																
12. 10.	3,816	61	0,72	26470	23430	88,5	900	3,4	0	0	80	0,3	1850	7,0	ca. 600 000	+++	My; Nobl 210 (0,8); Rf.
14. 10.	3,894	57	0,67	12380	7490	60,5	870	7,0	120	1,0	50	0,2	990	8,0	660 000	+++	Rf 20 (0,4); Nobl 2840 (22,8).
16. 10.	4,127	60	0,66	11820	7800	66,0	680	5,8	260	2,2	190	1,6	1280	10,8	400 000	+++	Nobl 1610 (13,6); Myeloblasten; vital färbbare R 15 700.
18. 10.	4,363	60	0,61	9040	6350	70,2	1230	13,6	560	6,2	110	1,2	760	8,4	460 000	+++	My; Rf; Nobl 40 (0,4); Myeloblasten; Gerinnungszeit nach Bürker 4 Minuten; vital färbbare R 14 800.
20. 10.	4,044	60	0,67	9610	7090	73,8	1170	12,2	500	5,2	80	0,8	520	5,4	460 000	+++	My 40 (0,4); Nobl 80 (0,8); Rf 130 (1,4); Myeloblasten; vereinzelt Jollykörperchen; vital färbbare R 9700.
22. 10.	4,263	63	0,66	6960	4890	70,2	870	12,4	320	4,6	150	2,2	580	8,4	388 000	+++	My 30 (0,4); Nobl 80 (1,2); Rf 40 (0,6); reichlich Jollykörperchen; vital färbbare R 12 800.
24. 10.	4,366	63	0,64	5490	3010	54,8	1440	26,2	240	4,4	180	3,4	510	9,2	220 000	+++	Rf 40 (0,8); Nobl 60 (1,2); reichlich Jollykörperchen; vital färbbare R 10 400.
26. 10.	4,551	63	0,61	5480	3280	59,8	1370	25,0	210	3,8	180	3,2	370	6,8	287 000	+++	My 20 (0,4); Nobl 50 (1,0); weniger Jollykörperchen.
28. 10.	4,545	64	0,64	4380	2620	59,8	1150	26,2	140	3,2	80	1,8	320	7,4	377 000	+++	Nobl 70 (1,6); 5 ccm Milch intraglutäal, daher die Leukozytose.
29. 10.	4,389	63	0,64	8200	5970	72,8	1130	13,8	340	4,2	70	0,8	660	8,0	307 000	+++	Nobl 30 (0,4).
1. 11.	4,634	63	0,61	6320	4200	66,4	1150	18,2	130	2,0	60	1,0	680	10,8	231 000	+++	Rf 30 (0,4); Nobl 80 (1,2).
3. 11.	4,658	66	0,63	6280	4810	76,6	850	13,6	150	2,4	90	1,4	340	5,4	75 000	++	Rf 30 (0,4); Nobl 10 (0,2).
5. 11.	4,718	66	0,63	4710	2370	50,4	1540	32,8	220	4,6	140	3,0	400	8,4	66 000	+	My 10 (0,2); Nobl 30 (0,6).
7. 11.	5,404	70	0,57	5740	3350	58,4	1330	23,2	230	4,0	200	3,4	490	8,6	124 000	+++	My 10 (0,2); Nobl 90 (1,6); Rf 30 (06).
9 11.	4,984	70	0,63	6390	3720	58,2	1880	29,4	170	2,6	150	2,4	450	7,0	170 000	+++	Rf; Nobl 30 (0,4).
11. 11.	5,310	70	0,60	5400	2990	55,4	1680	31,2	240	4,4	100	1,8	370	6,8	303 000	+++	Rf; Nobl 20 (0,4).
13. 11.	5,542	70	0,57	6310	3610	57,2	1870	29,6	160	2,6	140	2,2	480	7,6	288 000	+++	My; Rf 30 (0,4); Nobl 30 (0,4).
16. 11.	5,558	79	0,63	3570	3040	56,6	1640	30,6	180	3,4	80	1,4	390	7,2	183 000	+++	Nobl 40 (0,8).
19. 11.	5,392	70	0,59	7290	4720	64,8	1690	23,2	130	1,8	120	1,6	550	7,6	161 000	+++	Rf 40 (0,6); Nobl 30 (0,4).
22. 11.	5,182	79	0,69	6070	3350	55,2	1600	26,4	180	3,0	180	3,0	700	11,6	337 000	+++	My 10 (0,2); Nobl 40 (0,6).
25. 11.	5,872	79	0,60	6180	4080	66,0	1320	21,4	140	2,2	150	2,4	480	7,8	153 000		Nobl 10 (0,2).
28. 11.	6,388	82	0,58	4610	2820	61,2	1040	22,6	150	3,2	180	3,8	420	9,2	90 000		Nobl.

1917																	
2. 1.	5,012	90	0,81	6340	3980	62,8	1230	19,4	160	2,6	200	3,2	720	11,4	125 000	+++	My 10 (0,2); Nobl 30 (0,4); Jollkörperchen 220.
19. 1.	5,944	100	0,76	8930	5890	66,0	2000	22,4	290	3,2	70	0,8	680	7,6	95 000	++	Jollykörperchen 130.
6. 2.	6,288	100	0,71	5840	3690	63,2	1400	24,0	190	3,2	80	1,4	470	8,0	120 000	++	My 10 (0,2); Jollykörperchen 190.
26. 2.	6,408	103	0,74	7390	4920	66,6	1540	20,8	300	4,0	160	2,2	460	6,2	147 000	+++	Metamy 10 (0,2); Jollykörperchen 240.
23. 3.	6,516	104	0,72	7840	5990	76,4	1110	14,2	270	3,4	20	0,2	420	5,4	124 000	+++	My 20 (0,2); Metamy 20 (0,2).
3. 4.	6,100	109	0,80	5130	3420	66,6	1170	22,8	140	2,8	40	0,8	350	6,8	110 000	+++	Metamy 10 (0,2).
16. 5.	5,863	117	0,90	4[illegible]00	2700	58,6	1250	27,2	210	4,6	60	1,2	390	8,4	128 000	+++	—
4. 6.	5,888	124	0,94	6970	5340	76,6	930	13,4	100	1,4	80	1,2	500	7,2	100 000	+++	Rf 10 (0,2); Jollykörperchen 3700.
2. 7.	5,684	114	0,90	6140	4470	72,8	1270	20,7	80	1,3	100	1,7	180	3,0	74 000	+++	Rf 30 (0,5).
31. 7.	4,960	110	0,99	7160	5530	77,2	1070	15,0	130	1,8	110	1,5	320	4,5	164 000	+++	Jollykörperchen 3700.
7. 9.	4,744	100	0,96	6180	4450	72,0	1300	21,0	40	0,7	20	0,3	370	6,0	47 000	++	—
5. 10.	5,156	109	0,96	7900	6220	78,7	1050	13,3	80	1,0	20	0,3	530	6,7	120 000	+++	—
2. 11.	4,704	104	1,00	5860	3310	56,3	1780	30,3	310	5,3	80	1,3	390	6,7	107 000	+++	—

R = Erythrozyten, W = Leukozyten, N = Neutrophile Polymorphkernige, Ly = Lymphozyten, Eos = Eosinophile, Ma = Mastzellen, Mono = Monozyten, My = Myelozyten, Nobl = Normoblasten, Rf = Türk'sche Reizungsformen, T = Thrombozyten.

Die postoperative Leukozytose betrug im Maximum 26500 und sinkt dann rasch wieder auf niedrig normale Werte. Was die Lymphozytose, die meist nach der Splenektomie beobachtet wird, anbelangt, so ist zwar eine deutliche Vermehrung der Lymphozyten gegenüber der Zahl vor der Operation eine Zeitlang nachweisbar, absolut aber ist die Lymphozytose nur sehr gering und kurzdauernd. Eine Eosinophilie besteht nur einige Tage nach der Operation. Auch eine geringe Monozytose ist angedeutet (nach einigen Monaten). Lange Zeit sind noch Myelozyten nachweisbar (länger als ein halbes Jahr). Megakaryozyten fanden wir in diesem Falle in keinem Präparat.

Fall 2. Julie P., 25 Jahre alt. Anfangs Dezember 1914 wurde die Patientin zum erstenmal an die Klinik gewiesen. Damals gab sie folgende Anamnese an: Seit dem Jahre 1909 bemerkte sie Blutaustritte unter die Haut des ganzen Körpers, besonders stark in den Monaten Januar, Februar, März. Im Frühjahr und Sommer bekommt sie fast täglich starkes Nasenbluten. Es dauert jedesmal sehr lange an (bis zu 6 Stunden). Vereinzelte Male hörte es tagelang nicht auf. In den Wintermonaten war das Nasenbluten geringer. Die Menses, die mit 13 Jahren begannen, sind anfangs unregelmässig und mit grossen Schmerzen verbunden; sie waren seit Beginn der Erkrankung sehr stark und dauerten immer sehr lange (bis 6 Wochen).

1911—1913 hatte die Patientin einen Bandwurm. Während dieser Zeit sollen die Hämorrhagien besonders stark gewesen sein. Erst Anfang 1913 gelang es dem Arzt, die Tänie ganz abzutreiben. Eine besonders deutliche Besserung im Befinden der Kranken trat aber nicht ein. Die Hauthämorrhagien nahmen zwar ab, aber das Nasenbluten trat wie früher auf.

Im Sommer 1914 litt die Patientin an Schmerzen und Schwellungen der Kniegelenke ohne Fieber. Zu dieser Zeit häufig auch morgendliches Erbrechen. Seit 1911 schon leidet sie neben den Blutungen an periodisch wiederkehrenden Magendarmbeschwerden, welche etwa 3—4mal im Jahre sich wiederholen und jedesmal nach etwa einwöchiger Dauer spontan aufhören. Sie bestehen in Appetitverlust, Aufstossen, drückenden Schmerzen im Epigastrium, die nach Nahrungsaufnahme stärker werden. Diese Schmerzen strahlen in die linke Flanke und in den Unterleib aus.

Solche Magendarmstörungen veranlassten Hayem, an eine enterogene Aetiologie der Erkrankung zu denken. Wie in diesem Falle lassen

sich auch wirklich in unseren übrigen Fällen regelmässig ähnliche Beschwerden nachweisen, so dass es auch uns wahrscheinlich scheint, dass sie irgendeine Rolle in der noch so dunklen Aetiologie der thrombolytischen Purpura spielen.

Vor Beginn der Erkrankung hat unsere Patientin zwei Pneumonien, einmal Erysipel durchgemacht.

Familienanamnese ohne Besonderheiten.

Die Untersuchung am 5. 12. 1914 ergab folgenden Status: Sehr anämische Patientin von gutem Ernährungszustand. Petechien in der Haut des ganzen Körpers von Stecknadelkopf- bis Linsengrösse. Auch die Wangenschleimhaut zeigt kleine Hämorrhagien, die Gingiva blutet nicht. Gebiss gut erhalten. Tamponade der Nase von vorne. — Lungenbefund normal. — Puls regelmässig, kräftig, 90 Schläge. Am Herzen über der Spitze und Basis ein systolisches Geräusch. — Milz deutlich vergrössert: unterer Milzpol palpabel, perkutorische Dämpfung verbreitert. Leber ohne Besonderheiten. — Nervensystem: Pupillen reagieren prompt auf Licht. Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe schwach. Häufig weist die Patientin geringe Fiebersteigerungen am Abend auf, die jedoch höchstens 37,3° betragen. — Körpergewicht 60 kg. — Im Harn ist die Eiweiss-, Zucker-, Aldehyd- und Diazoreaktion negativ. Harnmenge 1—1$^1/_2$ Liter (spez. Gewicht 1022—1015). — Stuhl: Guajakprobe negativ; täglich 1—2mal Stuhlgang. — Mageninhalt: Nüchtern wenig klare Flüssigkeit, Kongo stark positiv. Nach Probefrühstück: Salzsäure 50, Gesamtazidität 67, also ausgesprochene Hyperazidität. — Blut: Rote Blutkörperchen 513000, weisse Blutkörperchen 6200. Einen Monat später: rote Blutkörperchen 4086000, Hämoglobingehalt 60 pCt. (Tallquist), Färbeindex 0,78. Weisse 9100, N 7190 (79,0 pCt.), Ly 1260 (13,9 pCt.), Eos 120 (1,3 pCt.), Ma 110 (1,2 pCt.), Mono 320 (3,5 pCt.), Myelozyten 90 (1,0 pCt.). Es besteht starke Poikilozytose, die meisten roten Blutkörperchen sind nur wenig gefärbt, vereinzelt finden sich Normoblasten — kurz alle Zeichen einer starken sekundären Anämie. Blutplättchen 700 im Kubikmillimeter, diese meist Riesenformen. Blutdruck nach Riva-Rocci 110. — Röntgenbefund (Assistent Dr. Helm): Linke Spitze erscheint etwas dunkler. Hilus beiderseits vermehrt, besonders rechts. Zwerchfell gut verschieblich. — Augenhintergrund (Prof. Elschnig): Ausser hochgradiger Blässe der Blutsäulen, spontanem Venenpuls und sehr leicht hervorrufbarem Arterienpuls normal.

Die Patientin erhielt als Therapie Tinctura Fowleri in steigender Dosis und als Styptikum Calcium chloratum. Die Blutungen nahmen auch ab, ohne dass aber die Blutungstendenz als solche gebessert wurde. Als einzige wirkliche Besserung können wir nur die Gewichtszunahme betrachten, die in den etwa 2$^1/_2$ Monaten (Anfangs Dezember 1914 bis Mitte 1915) etwa 6 kg betrug.

Die folgenden Jahre sahen wir die Patientin nicht wieder. Erst Ende Oktober 1916 kam sie auf unsere Aufforderung hin auf die Klinik und erzählte: Kurze Zeit nach Verlassen des Spitals im Februar 1915 bekam sie wieder sehr starkes Nasenbluten, welches 3 Tage lang dauerte. Sie hatte häufig Erbrechen, Appetitlosigkeit und starke Schmerzen im Abdomen. 4 Wochen später traten Schwellungen an den Beinen auf, und auch das Abdomen schwoll an. Nach weiteren 4 Wochen gingen diese Oedeme, die wohl als durch Herzinsuffizienz bedingt aufgefasst werden müssen, unter Wirkung eines Diuretikums zurück. Jede Woche jedoch kehrte das Nasenbluten wieder, das aber nur kürzere Zeit dauerte. Die Periode war jetzt immer regelmässig, aber sehr stark und dauerte lange. Die Hauthämorrhagien verschwanden nie, immer traten neue in wechselnder Zahl auf. Sie blieben auch im Frühjahr 1916 bestehen, trotzdem die Patientin damals 3 Monate lang kein Nasenbluten hatte.

Anfang Oktober 1916 trat im Anschluss an die Periode, die vorher einmal ausgesetzt hatte, eine starke, 3 Wochen lang dauernde Menorrhagie ein. Am 20. Oktober 1916 bekam die Patientin auch Nasenbluten, das 30 Stunden dauerte. Seit dieser Zeit hatte sie sehr starkes Herzklopfen und Schmerzen in der Herzgegend.

Der Zustand der Patientin war gegenüber dem vor 2 Jahren bedeutend verschlimmert. Die Anämie hatte damals bei weitem nicht den hohen Grad erreicht wie jetzt: Rote Blutkörperchen 3184000, Sahli corr. 37, Färbeindex 0,53. Im Gegensatz dazu waren die Blutungen während ihres jetzigen Aufenthaltes auf der Klinik nicht so hervorstechend wie damals. Während der 3 Wochen, welche die Patientin bis zur Operation auf der Klinik lag, hatte sie nicht ein einziges Mal Nasenbluten, trotzdem keine therapeutischen Massnahmen ergriffen wurden. Auch die Hauthämorrhagien waren nur spärlich. Dass in Wirklichkeit aber die Blutungstendenz nicht im geringsten abgenommen hatte, bewies die lange Dauer der Menses (10 Tage), die Patientin während dieser Zeit hatte. Ebenso blieb die Zahl der Thrombozyten dauernd sehr niedrig (höchstens 500). Die Retraktion des Blutkuchens fehlte vollständig. Spatelstriche erzeugten Hämorrhagien.

Die Gerinnungszeit nach Bürker betrug 3 Minuten, war also verkürzt.

Auch während dieses Aufenthaltes hatte die Patientin öfter Temperaturen über 37°. Körpergewicht 66 kg. Harn: Eiweiss-, Zucker-, Diazoreaktion negativ, Aldehydreaktion schwach positiv. Blutdruck nach Riva-Rocci 130/60.

Am 18. 11. 1916 wurde die Splenektomie von Herrn Prof. Schloffer ausgeführt: „Eröffnung des Abdomens durch Schnitt in der linken Flanke, der in der Mitte zwischen Rippenbogen und Beckenkamm verläuft. Es blutet aus zahlreichen kleinsten Gefässen. Das Blut erscheint auffallend wässerig. Nach Eröffnung des Abdomens liegt die Milz vor, welche in rechter Seitenlage den linken Rippenbogen um 3 Querfinger überragt. Es gelingt leicht die Milz vorzuziehen. Sie erscheint fast auf das Doppelte vergrössert, ist dunkelblau und mehrfach gelappt. Ein eigentlicher Hilus ist nicht zu sehen, die grosse Kurvatur des Magens reicht bis zur Innenfläche der Milz heran und ist durch derbe Adhäsionen und Fett in einer Ausdehnung von 6 cm breit mit ihr verwachsen. Nach Abklemmen dieser Verwachsungen und einiger zarter Stränge, welche zum Netz ziehen, wird die Milz entfernt."

Die Untersuchung der Milz ergab (Prof. Ghon):

1. Makroskopisch: Milz 435 g schwer, ihre Ränder plump. Der Vorderrand mehrfach gekerbt, der obere Pol etwas dicker als der untere, die Kapsel gespannt, sonst ohne besondere Veränderungen. Gefässe am Hilus frei und zartwandig. Die Schnittfläche gleichmässig dunkelrot, Pulpa weich, aber nicht streifbar. Follikel nicht erkennbar.

2. Histologisch: Milz blutreich: Bindegewebe nicht vermehrt, Trabekel nicht verdickt. Die Pulpa zellreich; neben Pulpazellen in ziemlich reichlicher Menge eosinophile polymophkernige Leukozyten, spärliche eosinophile Myolozyten, in mässiger Menge Megakaryozyten (in manchen Gesichtsfeldern bis zu 3 und 4). Die Follikel klein und verhältnismässig spärlich, in manchen keine Zentren. Die Gefässe ohne Veränderung. Lipoidzellen fehlen so gut wie vollständig. Kein Pigment.

3. Bakteriologisch: Kultur aerob auf Agar. 1. Direkt von der Milz: steril nach 72 Stunden. 2. Nach Anreicherung in Bouillon: Kolonien der Gattung Streptokokkus. Bestimmung der Kolonien: Bouillon klar mit etwas Satz aus langen grampositiven Kettenkokken. Gelatine: kein Wachstum nach 4 Tagen. Milch: Gerinnung nach 48 Stunden. Menschenblutagar: keine Hämolyse nach 5 Tagen.

Der isolierte Kokkus entspricht also nicht dem Streptococcus pyogenes.

Bei diesem Fall gelang uns auch die Färbung der Blutplättchen im Milzschnitte: sie waren meist vereinzelt, selten zu mehreren beisammen über den Schnitt verstreut, in manchen Gesichtsfeldern ziemlich zahlreich zu sehen, im ganzen jedoch bedeutend spärlicher als normal, zweifellos aber dichter als im peripheren Blut. Es waren meist Riesenformen. Was die Verteilung anbetrifft, so fanden sich nie Blutplättchen in den Follikeln, selten in den Blutsinus, zum überwiegenden Teil in den Pulpasträngen zwischen den Pulpazellen. Innerhalb von Zellen schienen sie nur sehr selten zu

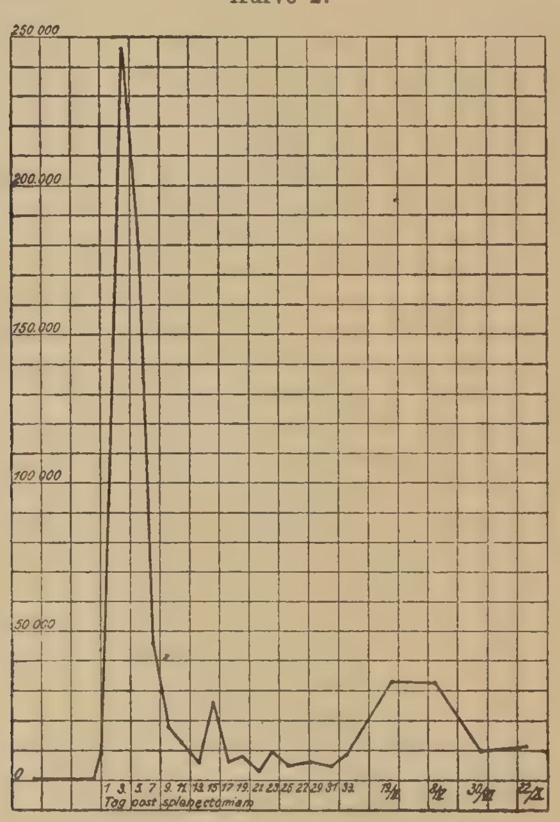
sein. Auch im Ausstrichpräparat der Milz waren die Blutplättchen viel spärlicher als bei Fall I.

Die Wundheilung verlief hier nicht ganz normal. Die Temperaturkurve erreichte zwar nur am 21. 11. etwas über 38 Grad, sonst in den Tagen nach der Operation immer unter 38 Grad, aber die vollständige Heilung der Wunde dauerte doch mehrere Monate.

Interessanterweise waren die Abendtemperaturen einige Zeit nach der Operation im Gegensatz zu früher vollkommen normal (unter 37 Grad).

Die Zahl der Blutplättchen nahm nach der Operation einen sehr rapiden Anstieg. (Vergleiche Tabelle und Kurve.) Immer jedoch waren die Grösse und Form der Thrombozyten abnorm. Bereits nach einigen Tagen begann die Zahl wieder zu sinken. Am 29. 11. waren nur noch 13000 Blutplättchen zu zählen. Am selben


Kurve 2.



Thrombozytenkurve des Falles 2.

Abend hatte die Patientin etwas Epistaxis, die aber bald aufhörte. Die Menge der Thrombozyten sank noch weiter und bewegte sich bis zur Entlassung der Patientin um 5000 herum. Hämorrhagien traten bis zum 16. 12. nicht mehr auf. Erst an diesem Tage konnten wir wenige feinste Hauthämorrhagien und einen kleinen blauen Fleck am rechten Arm finden, welche bald verschwanden. Bei ihrer Entlassung am 22. 12. wies die Patientin wieder gar keine Hämorrhagien auf, wenn auch die Blutungszeit wieder deutlich verlängert war.

Langsam besserte sich die Anämie, die Zahl der R erreichte in nicht ganz 5 Wochen den Normalwert, während der Hämoglobingehalt relativ langsamer stieg; bei Entlassung war er von 36 vor der Operation auf 53 gestiegen. Aus theoretischen Gründen — wie Ascher und seine Schüler, Bayer u. a. nachgewiesen haben, ist die Eisenausscheidung nach der Milzexstirpation gesteigert — verordneten wir der Patientin Tinctura ferri pomati 3mal 10 Tropfen täglich, welche sie auch zu Hause nehmen sollte.

Datum	R in Million	Sahli	F.-I.	W	N absol.	N pCt.	Ly absol.	Ly pCt.	Eos absol.	Eos pCt.	Ma absol.	Ma pCt.	Mono absol.	Mono pCt.	T[1])	Retr.	Bemerkungen
1915 27. 1.	4,086	60	0,66	9 100	—	79,0	—	13,9	—	1,3	—	1,2	—	3,5	700		My 1,0 pCt.; Nobl.
1916 31. 10.	3,184	37	0.53	7 240	4450	61,4	1530	21,2	140	2,0	100	1,4	650	9,0	330	0	My 160 (2,2); Nobl 140 (2,0); Metamy 60 (0,8); mehrere Jollykörperchen, 1 Ringkörper.
14. 11.	3,328	36	0,50	7 180	4550	63,4	1390	19,4	70	1,0	40	0,6	660	9,2	530	0	My 230 (3,2); Nobl 190 (2,6); Metamy 40 (0,6); eine Rf, ein Normoblast in Mitose. Jollyk.
18. 11. 12 Uhr	Splenektomie.																
18. 11. 2 Uhr nachm.	3,051	—	—	24 320	19700	81,0	1260	5,2	50	0,2	50	0,2	1120	4,6	8 800	+	My 50 (0,2); Nobl 2090 (8,6); sehr reichlich vital färbbare R.
19. 11.	—	—	—	39 050	22140	56,7	1020	2,6	—	—	vorh.		2730	7,0	93 000	++	Nobl 13160 (33,7).
21. 11.	3,668	40	0,49	68 270	21910	32,1	1910	2,8	140	0,2	140	0,2	3820	5,6	246 000	+++	My 140 (0,2); Nobl 40210 (58,9).
23. 11.	3,612	40	0,50	54 500	16790	30,8	1470	2,7	160	0,3	160	0,3	3540	6,5	180 000	++	Nobl 32370 (59,4); Jollyk. spärlich; an einer Stelle viel Endothelien in Verbänden.
25. 11.	3,554	40	0,50	45 800	19330	42,2	640	1,4	370	0,8	90	0,2	4310	9,4	46 000	++	Nobl 20610 (45,0); Rf 360 (0,8); My 90 (0,2).
27. 11.	3,764	42	0,50	41 100	11840	28,8	1320	3,2	660	1,6	160	0,4	2470	6,0	17 800	+	Nobl 24500 (59,6); Jollykörperchen; My 160 (0,4); 1 Megaloblast.
29. 11.	3,468	38	0,49	47 300	13430	28,4	1370	2,9	810	1,7	860	1,8	4780	10,1	13 300	+	Nobl 25830 (54,6); My 240 (0,5); 1 Megakaryozyt, sich in T auflösend. Abends Epistaxis.
1. 12.	3,428	42	0,54	30 770	9420	30,6	1290	4,2	550	1,8	150	0,5	2000	6,5	6 000	+	Nobl 17140 (55,7); My 120 (0,4); Rf 60 (0,2); Myeloblast; 1 Megaloblast; 1 Megakaryozyt wie 29. 11.
3. 12.	4,000	41	0,45	26 500	9330	35,2	1270	4,8	530	2,0	50	0,2	1540	5,6	26 000	+	My 50 (0,2); Rf 50 (0,2); Nobl 13670 (51,6).
5. 12.	3,856	43	0,50	26 400	8180	31,0	1480	5,6	260	1,0	420	1,6	1800	6,8	6 300	+	Nobl 14100 (53,4); My 160 (0,6).
7. 12.	4,142	43	0,47	24 700	6770	27,4	1880	7,6	250	1,0	250	1,0	2320	9,4	8 000	+	Nobl 13040 (52,8); My 200 (0,8); 1 Myeloblast.
9. 12.	3,632	43	0.53	21 600	7130	33,0	910	4,2	260	1,2	40	0,2	1120	5,2	3 000	min.	Nobl 12010 (55,6); My 130 (0,6).
11. 12.	3,976	46	0,52	29 550	10520	35,6	3550	12,0	590	2,0	240	0,8	1710	5,8	9 500	min.	Nobl 12590 (42,6); My u. Metamy 300 (1,0); Myeloblast.
13. 12.	4,384	49	0,50	18 890	6700	35,5	1780	9,4	90	0,5	170	0,9	1780	9,4	4 700	0	Nobl 8200 (43,4); My 130 (0,7); Rf 40 (0,2).
16. 12.	4,088	48	0,53	18 400	7320	39,8	1950	10,6	330	1,8	180	1,0	1290	7,0	6 000	+	Nobl 7320 (39,8); ein Nobl in Mitose.
19. 12.	4,744	50	0,48	17 830	6280	35,2	3530	19,8	680	3,8	210	1,2	2100	11,8	5 300	?	Nobl 5030 (28,2).
21. 12.	3,388	53	0,54	13 970	6820	48,8	2230	16,0	500	3,6	250	1,8	1370	9,8	8 500	?	Nobl 2740 (19,6); My 60 (0,4); 1 Megakaryo- [zytenkern.
1917 19. 2.	5,032	71	0,64	13 700	7780	56,8	3340	24,4	330	2,4	250	1,8	1730	12,6	33 400	++	Nobl 270 (2,0).
18. 5.	5,400	86	0,70	8 140	4760	58,5	2160	26,5	190	2,3	160	2,0	850	10,5	33 100	++	Nobl 20 (0,2); viele Jollykörperchen.
30. 7.	5,412	80	0,68	9 500	4470	47,0	3520	37,0	70	0,7	70	0,7	1300	13,7	10 100	+	Nobl 20 (0,3); Rf 70 (0,7); Jollyk. 3600.
22. 10.	5,872	96	0,74	9 100	4910	54,0	2990	32,9	130	1,4	50	0,6	990	10,9	11 000	+	My 0,2 pCt.

1) Technik der Blutplättchenzählung: Bei höheren Werten (über 30000) wurde die Methode von Fonio angewendet: Auffangen der Bluttropfen in vorher auf die Fingerkuppe gebrachte 14 proz. Magnesium sulfuricum-Lösung und Bestimmung des Verhältnisses von R und T im nach Giemsa gefärbten Deckglasausstrich (aus 1000—2000 R). Bei niedrigen Werten Bestimmung des Verhältnisses zwischen W und T im gewöhnlichen Ausstrichpräparat, da bei diesen Werten die Blutplättchen nicht mehr Gruppen bilden; und zwar wurden 100—500 W gezählt.

Am 19. 2. 1917 sahen wir die Patientin wieder, sie fühlte sich während der 2 Monate nach ihrem Abgang von der Klinik vollkommen wohl. Die anämischen Beschwerden (Herzklopfen, Kopfschmerzen usw.) waren fast vollkommen geschwunden. Nasenbluten hatte sie nur ein einziges Mal gehabt; es hörte nach 2 Minuten von selbst auf. Objektiv fanden wir gar keine Hauthämorrhagien. Die Operationswunde war noch nicht ganz verheilt, sie zeigte noch einige nässende Stellen. Die Zahl der Thrombozyten war wieder auf 33000 gestiegen, der Hämoglobingehalt auf 71 Sahli korr.

Nach weiteren drei Monaten, am 18. 5. 1917, konnten wir wieder die weit vorgeschrittene Besserung konstatieren: Die Patientin sah sehr gut aus, das Körpergewicht betrug $68^1/_2$ kg. Sie hatte glänzenden Appetit, kein Herzklopfen, keine Kopfschmerzen mehr; sie konnte jede häusliche Arbeit ausser Wäschewaschen verrichten; den 3 Stunden langen Weg auf die Klinik war sie ohne Beschwerden zu Fuss gegangen. Vor einer Woche hatte sie während eines Schnupfens 2 mal ganz geringfügiges Nasenbluten. Die Periode hatte immer höchstens 4 Tage gedauert.

Objektiv fanden wir diesmal kleinste Hämorrhagien an den Armen und Beinen neben einem blauen Fleck. Die Zahl der R betrug $5^1/_2$ Millionen, der Hämoglobingehalt hatte 86 erreicht. Die Zahl der Blutplättchen war wieder relativ hoch: 33000.

Am 30. 7. 1917 fanden wir eine leichte Verschlimmerung im Zustande der Patientin. Sie hatte vor 4 Wochen wieder häufiger Nasenbluten, welches meist nur kurze Zeit, ein einziges Mal eine Stunde dauerte, gehabt. Die letzte Periode hatte 6 Tage gedauert. Sonst aber fühlte sie sich wohl und arbeitete im Haushalte wie früher.

Auf der Haut fanden wir zahlreiche kleinste Hämorrhagien. Die Zahl der Blutplättchen war auch wieder zurückgegangen (auf 10000). Der Hämoglobingehalt betrug 80, die Zahl der R 5,4 Millionen (seit ihrem letzten Besuch auf der Klinik hat Patientin kein Eisen mehr genommen).

Am 22. 10. 1917 war die Anämie der Patientin vollständig verschwunden. Die Erythrozyten betrugen 5872000. Der Hämoglobingehalt 96; die Thrombozyten 11000 und zwar waren sie meist normaler Grösse. Die Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens war vorhanden, jedoch geringer als normal. An ihrem Oberkörper hatte die Patientin reichlich Petechien und vereinzelt daumennagelgrosse Ekchymosen. Nasenbluten hatte sie nicht gehabt. Die Periode dauerte 3—5 Tage. Sie konnte jede Arbeit verrichten (auch Fussbodenwaschen usw.). Seit etwa 3 Wochen fühlte sie sich jedoch etwas unwohl, hatte geringe Magenbeschwerden.

Nunmehr müssen wir noch den Veränderungen des Blutbildes nach der Splenektomie einige Worte widmen. Neben der starken neutrophilen Leukozytose (bis 22000 N am Tage nach der Operation) ist hier im weissen Blutbild besonders hervorzuheben die enorme Monozytose, die am 11. Tage nach der Operation 4800 betrug. Ueberhaupt bleiben die Monozyten sehr lange über die Norm vermehrt, so dass wir noch nach mehr als 11 Monaten etwa 1000 fanden. Auch die nach der Splenektomie fast immer gefundene Lymphozytose und ebenso Eosinophilie sind lange Zeit deutlich ausgeprägt.

Die am meisten hervorstechende Erscheinung war jedoch die in diesem Falle äusserst mächtige Ausschwemmung von Normoblasten, deren Zahl am 3. Tage nach der Operation 40000 überstieg und nur langsam abnahm: Nach 5 Wochen betrug sie noch etwa 5000. Dauernd finden sich Jollykörperchen im Blut.

Die Normoblastenkrise nach Splenektomie ist uns von der perniziösen Anämie her bekannt. Sie tritt wohl nur ein, wenn früher eine starke Anämie bestand, also wahrscheinlich rotes Knochenmark vorhanden ist. In Fall 1 war sie daher nur angedeutet, in Fall 3 überhaupt nicht vorhanden. Unserer Ansicht nach kann es sich nicht um Neubildung

von Erythroblasten handeln, sondern die Ursache der Krise ist eine ungehemmte Ausschwemmung aus dem roten Knochenmark, welche viel reichlicher erfolgt, wenn weite Strecken des Markes in erythroblastenbildende Herde verwandelt sind. Vielleicht spielt die Milz eine besondere Rolle in der Regulation der Ausschwemmung von Knochenmarkselementen. Eine ähnliche Ansicht vertritt Römer.

Fall 3. Else T., 11 Jahre alt. Aufnahme auf die Klinik am 4. 11. 1916. (Die anamnestischen Angaben sind von der Mutter ergänzt.) Vor etwa 3 Jahren hatte Patientin einen Scharlach, während dessen sie eine Nierenentzündung durchmachte. Gleich danach bemerkte sie auf ihrem ganzen Körper kleine rote Flecke und bei der geringsten Verletzung kam es zu grossen Blutaustritten. Immer wieder kamen neue Blutpunkte, so dass die Patientin immer am Körper mit Hämorrhagien übersät ist. Häufig litt sie auch an Nasenbluten. Im Frühjahr 1916 steigerte sich dieses zu besonderer Stärke; einmal dauerte es 12 Stunden lang an, so dass sie ins Spital gebracht werden musste, wo die Blutungen erst nach längerer Behandlung sich besserten. Seit dieser Zeit trat das Nasenbluten immer sehr stark und häufig (etwa alle 14 Tage) auf. Wenn die Patientin isst, blutet auch das Zahnfleisch. Von früheren Krankheiten hat die Patientin Rachitis durchgemacht: sie lernte erst mit 15 Monaten gehen, hatte zwei Jahre lang krumme Beine, die sich wieder ausglichen. Die Mutter hat nie abortiert. Der Vater machte eine Hämoptoe durch. Auch ein Bruder des Vaters litt an Lungentuberkulose. Eine Schwester der Mutter, die in unserer Behandlung steht, leidet an einer tuberkulösen Apizitis.

Der Status ergibt: Rotblondes Mädchen, das entsprechend dem Alter entwickelt ist. Anzeichen der überstandenen Rachitis sind nicht zu finden mit Ausnahme des äusserst defekten Gebisses. Die Haut, besonders an den unteren Extremitäten, Bauchhaut und Rücken übersät von stecknadelkopf- bis linsengrossen Hämorrhagien. Grosse blaue bis rote Suffusionen am linken Oberschenkel, in der Hüfte, in der rechten Inguinalgegend; auch sonst kleinere bläuliche Ekchymosen. Auch auf der Mundschleimhaut, besonders am Gaumen und unterhalb der Zunge Hämorrhagien. Streichen mit dem Spatel bewirkt zahlreiche Hämorrhagien längs des Striches. Körpergewicht $27^1/_2$ kg. — Lunge o. B. — Herz o. B., Puls 96. — Abdominalorgane o. B.: Milz nicht palpabel. 2 bis 3 Querfinger breite Dämpfung. — Nervensystem o. B. — Röntgenuntersuchung (Assistent Dr. Helm): Hilus beiderseits für das Alter des Kindes als vermehrt zu bezeichnen. Im rechten Hilus in seinen untersten Partien sogar verkalkte Drüsen. — Harn: Eiweiss-, Zucker-, Diazo-, Aldehydreaktion negativ. Harnmenge täglich 1 bis 2 Liter (spezifisches Gewicht 1021 bis 1012). — Blutdruck nach Riva-Rocci 120/80. — Temperaturen halten über 37 Grad. — WaR zweifelhaft. — Im Blut fanden sich die Erythrozyten vermehrt: 5560000. Sahli korrigiert 120. Färbeindex 0,96. Im weissen Blutbild ist ziemlich starke Eosinophilie (1490 = 13,2 pCt.) auffallend. Es sind keine Normoblasten und keine Myelozyten vorhanden. Die Zahl der Thrombozyten beträgt 630; sie sind meist im Gegensatz zu den vorherigen Fällen normal gross. Riesenformen sind seltener. Die Retraktion des Blutgerinnsels fehlt vollständig.

Während des klinischen Aufenthaltes traten immer wieder Hauthämorrhagien auf: neben den kleinen Petechien immer auch ausgebreitete Suffusionen. Nasenbluten bestand dagegen nie. Doch traten eines Tages plötzliche Darmblutungen auf, bei denen die Patientin ziemlich viel Blut verlor.

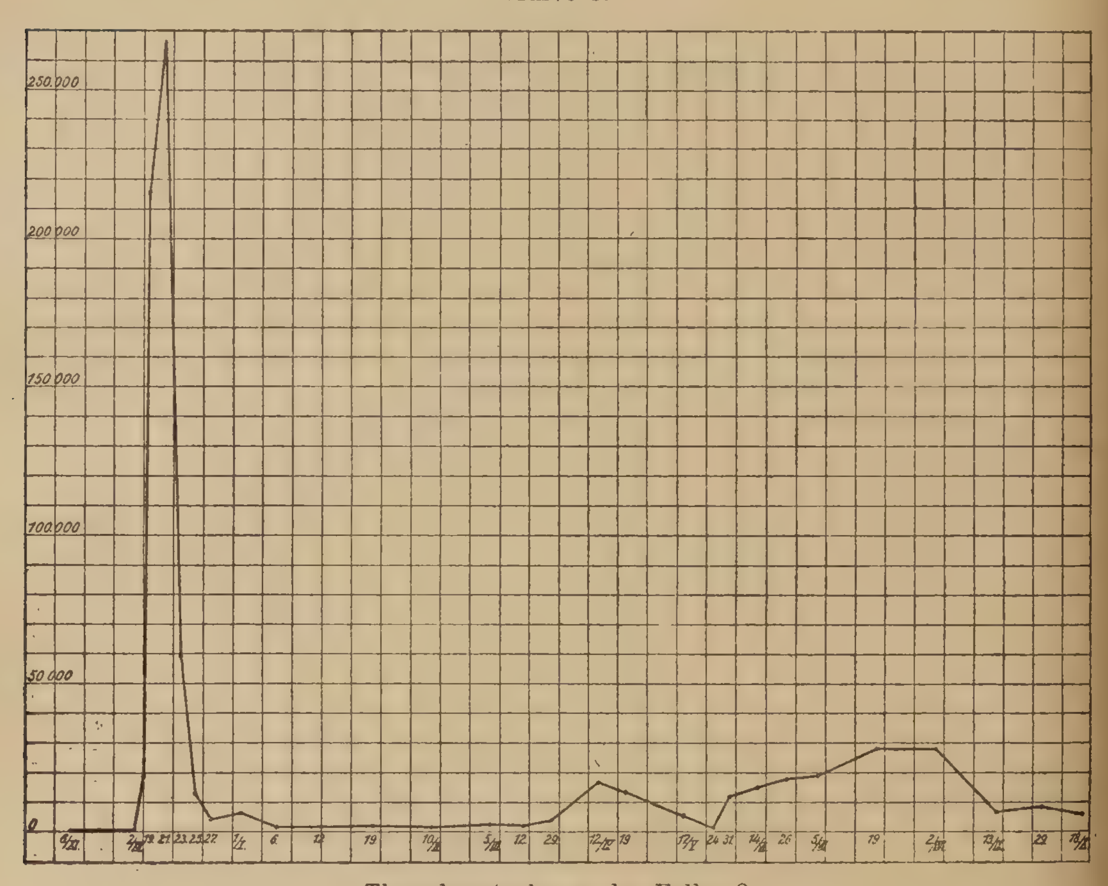
Trotzdem nahm die Patientin in etwa 1 Monat um 3 kg zu.

Am 18. 12. 1916 wurde von Herrn Prof. Schloffer die Milz exstirpiert.

Operationsbefund: Eröffnung des Abdomens durch bogenförmigen Schnitt parallel dem unteren Rande des Rippenbogens über dem Darmbeinkamm. Auffallend

starke Blutung aus kleinsten Hautgefässen. Der mit dem Vorziehen der Milz verbundene Druck hatte genügt, im grossen Netz zahlreiche kleinste punktförmige bis hanfkorngrosse Blutungen hervorzurufen. Ein eigentlicher Milzstiel findet sich nicht. Das zarte und kurze Ligamentum gastrolienale wird zwischen Klemmen durchtrennt und die Milz entfernt. Sie zeigt normales Aussehen. Eine starke Blutung aus dem Pankreas kann erst nach wiederholtem Anlegen von Klemmen zum Stehen gebracht werden. Das sich in der Zwerchfellkuppe ansammelnde Blut wird durch vorsichtiges Austupfen abgesaugt; sofort nach dem Austupfen sieht man auch hier viele kleine punktförmige Blutungen im Peritonealüberzug des Zwerchfells. Da es aus einzelnen Teilen des Pankreas noch immer blutet, und man wegen der Gefahr der Nekrose von

Kurve 3.



Thrombozytenkurve des Falles 3.

Umstechungen absehen will, wird die wässerige Lösung des „Hämostatikum Fischl“ (2 g) mit Tupfern aufgesogen und auf die blutende Stelle gedrückt. Man gewinnt nicht den Eindruck, dass die Blutstillung durch das Mittel besonders beschleunigt würde. Es müssen noch einige Ligaturen angelegt werden, worauf die Blutung definitiv steht.

Von seiten der Wunde entstehen im weiteren Verlaufe keine Komplikationen.

Die Vermehrung der Blutplättchen nach der Operation setzte auch in diesem Falle sehr rasch ein und erreichte am 3. Tage nach der Operation 267000; jedoch blieb die Zahl hier nur ganz kurze Zeit auf der Höhe, sie sank rapid wieder ab, so dass nach 9 Tagen nur noch 4000 Blutplättchen vorhanden waren. Am selben Tage setzte plötzlich sehr heftiges Nasenbluten ein, das 3 Stunden lang dauerte. Es kam auch zu einer starken Hämatemesis. Man hatte fast den Eindruck, als ob der rapide Abfall der Thrombozyten als solcher die schweren Blutungen bedingte und erst, als

Tabelle III.

Datum	R in Million.	Sahli	F.-I.	W	N absol.	N pCt.	Ly absol.	Ly pCt.	Eos absol.	Eos pCt.	Ma absol.	Ma pCt.	Mono absol.	Mono pCt.	T	Retr.	Bemerkungen
1916 6. 11.	5,560	120	0,96	11290	5740	50,8	3120	27,6	1490	13,2	160	1,4	790	7,0	630	0	Rf; T meist klein.
2. 12.	5,200	119	1,03	7640	3870	50,7	2170	28,3	1120	14,7	50	0,7	400	5,3	700	?	Rf 20 (0,3).
18. 12. 12 Uhr	Splenektomie.																
18. 12. 1/2 4 Uhr	5,672	129	1,0	43180	38210	88,5	1940	4,5	0	0	90	0,2	2630	6,1	19 100	+	My 90 (0,2); Rf 40 (0,1); Metamy 170 (0,4); 1 Jollyk., 3 Riesen-N; spärl. vital färbb. R.
19. 12.	5,280	121	1,06	42630	38240	89,7	1410	3,3	0	0	80	0,2	2860	6,7	216 000	+++	My 40 (0,1); spärlich vital färbb. R.
21. 12.	4,044	109	1,21	18270	13740	75,2	2480	13,6	440	2,4	70	0.4	1530	8,4	267 000	+++	Die T meist klein.
23. 12.	4,520	109	1,09	18070	13910	77,0	1480	8,2	690	3,8	180	1,0	1810	10,0	58 000	+++	T meist klein.
25. 12.	4,376	114	1,16	15130	9260	61,2	2840	18,8	1170	7,7	230	1,5	1560	10,3	13 000	0	My 80 (0,5); Jollyk. 1200; T meist klein.
27. 12.	3,556	86	1,07	12170	6350	52,2	2370	19,5	1190	9,8	150	1,2	1980	16,3	4 100	?	My 60 (0,5); Rf 60 (0,5). 26. 12.: Starkes Nasenbluten, Hämatemesis.
1917 1. 1.	3,692	93	1,13	8400	5100	60,7	2020	24,0	900	10,7	30	0,3	310	3,7	6 200	?	My 20 (0,3); Rf 20 (0,3); Jollyk. 2100; T meist klein.
6. 1.	3,832	—	—	10900	4880	44,8	3350	30,7	1040	9,5	80	0,7	1420	13,0	1 300	0	My 50 (0,5); Rf 50 (0,5); Nobl 30 (0,3).
12. 1.	4,788	107	1,0	28070	21050	75,0	3090	11,0	1490	5,3	80	0,3	2050	7,3	1 700	0	My 140 (0,5); Rf 80 (0,3); Nobl 80 (0,3).
19. 1.	4,172	107	1,20	10200	4310	42,3	3260	32,0	1020	10,0	130	1,3	1330	13,0	2 000	?	My 100 (1,0); Rf 30 (0,3); Jollyk. 1300.
10. 2.	5,224	100	0,87	9200	3480	37,8	4210	45,8	570	6,2	220	2,4	720	7,8	1 900	0	Jollyk. 1600.
5. 3.	5,012	100	0,90	7980	2660	33,0	3850	48,3	610	7,7	100	1,3	720	9,0	2 600	min.	Rf. 20 (0,3); T häufig gross.
12. 3.	4,952	100	0,91	10320	4330	42,0	4230	41,0	550	5,3	20	0,2	1140	10,0	2 200	0	My 20 (0,2); Rf 30 (0,3).
29. 3.	4,828	107	1,00	8970	2850	31,8	4130	46,0	1050	11,7	40	0,5	760	8,5	4 100	+	Rf 130 (1,5).
12. 4.	4,912	119	1,10	11620	4510	38,9	4020	34,6	1570	13,5	120	1,0	1370	11,8	16 500	+	Rf 20 (0,2); Jollyk. 7000.
19. 4.	4,592	114	1,12	9300	3490	37,5	3670	39,5	1040	11,2	30	0,3	1050	11,3	13 400	+	Endothel. 20 (0,2); 1 Megakaryozytenkern.
17. 5.	5,144	109	0,95	6700	2760	41,2	2260	33,8	920	13,8	130	2,0	570	8,5	5 500	+	Rf 50 (0,7); Jollyk. 8000.
24. 5.	4,752	117	1,11	6820	3020	44,3	2620	38,3	540	8,0	0	0	630	9,3	1 500	0	—
31. 5.	4,652	114	1,10	9670	3700	38,3	4030	41,7	980	10,2	100	1,0	800	8,3	11 500	+	Rf 30 (0,5); Metamy 20 (0,2); T wieder meist klein.
14. 6.	4,208	111	1,18	10110	3240	32,0	4750	47,0	1090	10,8	50	0,5	980	9,7	15 200	+	1 Nobl unter 400 W.
26. 6.	4,888	109	1,00	11330	3230	28,5	5500	48,5	1190	10,5	90	0,8	1270	11,2	18 000	++	Rf 60 (0,5).
5. 7.	4,264	—	—	9680	3070	31,7	4330	44,7	1360	14,0	100	1,0	830	8,6	19 400	++	—
19. 7.	4,804	110	1,03	11160	3790	34,0	4320	38,7	1600	14,3	150	1,3	1260	11,3	27 900	++	Rf 30 (0,3); Jollyk. 7800.
2. 8.	4,916	—	—	11670	4280	36,7	5170	44,3	1440	12,3	40	0,3	700	6,0	27 900	++	Rf 40 (0,3).
13. 9.	—	—	—	11000	3930	35,7	3630	33,0	2340	21,3	140	1,3	960	8,7	6 800	+	—
29. 9. 3 Uhr nachm.	4,880	107	0,99	11000	3550	32,3	4980	45,3	1430	13,0	110	1,0	910	8,3	8 400	+	Jollyk. 5300.
18. 10. 3 Uhr nachm.	4,976	107	0,97	13230	5400	40,8	4560	34,5	1650	12,5	30	0,2	1560	11,8	6 600	+	—

gewisse und unbekannte Schutzmechanismen in Aktion getreten waren, solche Blutungen nicht mehr vorkamen. Denn später kam es nie mehr zu stärkeren Hämorrhagien, trotzdem die Zahl der Thrombozyten an manchen Tagen noch tiefer sank. Unter 1000 fanden wir aber nie mehr. Längere Zeit bewegten sie sich auf diesen tiefen Werten, so dass wir — die Richtigkeit unserer Ansicht vorausgesetzt — an eine besonders rasche und starke Beteiligung der die Milz vertretenden blutplättchenzerstörenden Organe, die vielleicht mit der besonders grossen Regenerationskraft des jugendlichen Organismus zusammenhing, denken mussten.

Nach jenem plötzlichen Ausbruch der hämorrhagischen Tendenz bei unserer Patientin kam es aber während dieser Zeit nicht mehr zu starken Blutungen, nur Petechien und gelegentlich auch Suffusionen unter die Haut zeigten den Zustand der Patientin an. Und mit Sorge sahen wir wieder dem kommenden Sommer entgegen, in welchem die Blutungen — wahrscheinlich infolge der viel stärkeren Bewegungen und Erschütterungen — sich sehr stark offenbaren würden, wie es in jedem Sommer seit Beginn der Krankheit gekommen war.

Doch allmählich trat die Wendung zum Bessern ein. Die Zahl der Blutplättchen stieg wieder an, erreichte nach einiger Zeit etwa 17000; dann sank sie wieder ganz langsam, so dass nach etwa 9 Wochen wieder nur 1500 zu finden waren. Sehr bald jedoch erfolgte wieder ein starker Anstieg, der nach etwa 2 Monaten 28000 erreichte; einige Zeit blieb diese Zahl erhalten, sank dann jedoch wieder langsam und bewegt sich jetzt zwischen 5000 und 10000. Ganz parallel mit diesen Schwankungen der Thrombozytenzahl ging auch das Verhalten der Retraktion des Blutkuchens.

Praktisch am bedeutungsvollsten aber war, dass entsprechend der deutlichen Steigerung der Blutplättchenzahlen auch in dem heissen Sommer 1917, in dem wir sonst sehr reichlich Fälle von starkem Nasenbluten auf unbekannter Grundlage sahen, die anscheinend mit der Hitze in Zusammenhang standen, bei unserer kleinen Patientin nur ganz wenige Mal (3mal) leichteste Epistaxis auftrat, trotzdem sie gezwungen war, bei der Versorgung des Haushaltes ihrer Mutter in dem schweren Kriegsjahre fleissig mitzuhelfen. Kleinste Hauthämorrhagien zeigten sich zwar in geringer Zahl immer wieder, aber nie kam es mehr zu grösseren Blutaustritten unter die Haut: aus der Purpura haemorrhagica war eine Purpura simplex geworden.

Was das Verhalten der übrigen Blutelemente betrifft, so erholte sich die Patientin von der Anämie, die infolge der Hämatemesis relativ stark geworden war (rote Blutkörperchen 3556000, Sahli korr. 86) sehr bald und erreichte ziemlich rasch die normale Zahl der Erythrozyten. Eine Erythrozytose trat nicht ein. In diesem Falle wurden auch nach der Splenektomie keine Normoblasten ausgeschwemmt. Jollykörperchen dagegen waren nach der Operation immer reichlich vorhanden, noch nach 9 Monaten etwa 8000. Die postoperative Leukozytose war hier besonders stark: etwa 43000. Es wurden auch eine Zeitlang Myelozyten ausgeschwemmt. Die Lymphozytose setzte ebenfalls nach einigen Wochen ein und erreichte ziemlich hohe Werte. Die schon vor der Operation bestehende Eosinophilie wurde noch stärker (bis 2340). Wie im zweiten Falle zeigten auch hier die Monozyten eine langdauernde Vermehrung.

Fall 4. Alois Z., 54 Jahre alt, Bahnarbeiter; zum erstenmal auf die Klinik am 31. 5. 1917 aufgenommen. Seit Februar 1917 bemerkte Patient, dass er allmählich schwächer werde; damals hatte er auch wenig schneidende Schmerzen in der Magengegend, die nach Anwendung warmer Umschläge vollkommen aufhörten. Es bestand auch geringer Brechreiz und Aufstossen, der Patient arbeitete aber weiter. Im April 1917 suchte er, weil ihn seine Umgebung aufmerksam machte, dass er sehr blass sei, einen Arzt auf. Die Magenbeschwerden kamen wieder: die Schmerzen bestehen meist in der Nacht, sind unabhängig von der Nahrungsaufnahme, meist unter dem linken Rippenbogen lokalisiert. Seit 3 Jahren leidet der Patient auch an Kreuzschmerzen, häufig auch Kopfschmerzen. Seit einem Jahre ist er um 15 kg abgemagert, trotzdem

er immer guten Appetit hat und alle Speisen verträgt. Nie Erbrechen. Regelmässiger Stuhlgang.

Im April 1917 hatte der Patient 3 Wochen lang Zahnfleischbluten, welches aufhörte, nachdem der Arzt das Zahnfleisch mit einer ätzenden Tinktur bepinselte. An der Haut hatte er aber keine Blutungen bemerkt.

Seit 5 Monaten hat der Patient bei Anstrengung Schmerzen auf der Brust, gleichzeitig auch Herzklopfen; dieses verspürte er manchmal schon früher (seit 5 Jahren). Vor $^3/_4$ Jahren wurde vom Arzte ein Herzfehler konstatiert. Kein Gelenkrheumatismus.

Sonst war der Patient nie krank gewesen. Familienanamnese ohne Besonderheit.

Die Aufnahme des Status ergab: Blasser, ziemlich kräftiger Mann; es besteht ein deutlicher Stich der Hautfarbe ins Gelbliche. Hauthämorrhagien finden sich nur am linken Rippenbogen in grösserer Anzahl beieinander, sonst nur ganz vereinzelt. Keine Oedeme. — Lunge ohne Besonderheiten. — Herz: An der Spitze neben dem ersten Ton ein kurzes rauhes systolisches Geräusch, über der Trikusspidalis, der Aorta, überhaupt über der ganzen rechten Brust weit nach rückwärts fortgeleitet, auch am Rücken hörbar sehr rauhes systolisches Geräusch an Stelle des ersten Tones. Ueber der Pulmonalis leises systolisches Geräusch. Schwirren über der Aorta palpabel. Die Herzdämpfung zeigt eine deutliche Ausbuchtung nach rechts. Gefässband verbreitert. Spitzenstoss im 6. Interkostalraum, hebend. Puls klein, etwas tardus. — Abdomen nicht vorgewölbt. Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, auf Perkussion empfindlich, scheinbar härter als normal. Milz 2 Querfinger unter dem Rippenbogen als mässig derber Tumor palpabel. Sonst keine abnorme Resistenz im Abdomen. — Nervensystem: Rechte Pupille reagiert prompt auf Licht (die linke zeigt einen Defekt nach Iridektomie). Patellarsehnenreflex, Achillessehnenreflex deutlich auslösbar. — Der Blutbefund ergab: Rote Blutkörperchen 2368000, Sahli 67/2, korr. 41, Färbeindex 0,89, weisse Blutkörperchen 3760, N 2180 (58,0 pCt.), Ly 1140 (30,0 pCt.), Eos 110 (3,0 pCt.), Ma sehr spärlich, Mono 330 (8,7 pCt.). Im Ausstrich fanden wir ganz leichte Anisozytose. Vereinzelt Endothelien. Vereinzelt Reizungsformen, einen Megakaryozyten. Die Zahl der Thrombozyten betrug 15000, meist abnorm grosse Formen, häufig sogar Riesenformen; die Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens erscheint normal. — Harn: Eiweiss-, Zucker-, Diazoreaktion negativ, Aldehydreaktion minimal positiv. — Mageninhalt: Nüchtern etwa 5 ccm klarer Flüssigkeit; Kongo negativ. Nativpräparat ohne Besonderheit. Nach Probefrühstück: Salzsäure 0, Gesamtazidität 18. Stuhl: Guajakprobe trotz fleischfreier Kost mehrmals positiv; das Grampräparat zeigt keine Besonderheiten. — Blutdruck nach Riva-Rocci 90/50. Wassermann'sche Reaktion negativ. — Am Abend hat der Patient häufig Temperaturen bis 37,4°. — Röntgenbefund (Assistent Dr. Helm): Nach 6 Stunden ist der Magen leer. Barium im kleinen Becken. Nach Auffüllung ein etwas merkwürdig quergestellter Magen ohne Hackenbildung. Ein Bulbus duodeni erscheint nach kurzer Zeit bei normaler Pylorusschattenaussparung.

Als der Patient etwa nach 6 Wochen die Klinik verliess, fanden wir folgendes Blutbild: Rote Blutkörperchen 3636000, Sahli 70/2, korr. 45, Färbeindex 0,64, weisse Blutkörperchen 5630, N 3990 (70,8 pCt.), Ly 1070 (19,0 pCt.), Eos 130 (2,3 pCt.), Ma 70 (1,0 pCt.), Mono 350 (6,3 pCt.), Reizungsformen 20 (0,3 pCt.), Thrombozyten 28200 (häufig Riesenformen); Retraktion des Gerinnsels normal.

Am 12. 9. 1917 konnten wir den Patienten wieder untersuchen. Er erzählte uns, dass nach seinem Abgang von der Klinik die subjektive Besserung immer weiter fortschritt. Das Herzklopfen verschwand. Als er einmal ein Stück hartes Brot ass, riss er sich etwas das Zahnfleisch auf: aus der Wunde blutete es eine Stunde lang. Auch als er sich einmal in die Zunge biss, dauerte die Blutung ungefähr eine Stunde. Aber sonst bemerkte der Patient keine Zeichen einer hämorrhagischen Diathese. Auf Hauthämorrhagien achtete er nicht.

Der Befund ergibt, dass Patient immer noch blass ist, sein Ernährungszustand ist aber sehr gut. Die Haut ist etwas gelblich tingiert, die Skleren jedoch ganz weiss. In der Gegend beider Axillarfalten, auf dem Oberteil der Brust, in den Supra- und Infraklavikulargruben finden sich ziemlich reichlich kleinste, bis 2 mm im Durchmesser messende Hämorrhagien. Ebenso etwas grössere am Mundboden unter der Zunge. Vereinzelt auch an den Armen kleine Petechien. Die Anlegung einer Stauungsbinde am rechten Arm bewirkt, dass nach einiger Zeit allmählich immer reichlicher werdende kleinste Hämorrhagien auftreten, die an der Beugeseite sehr dicht nebeneinander stehen, an der Streckseite spärlicher sind. — Die Milz ist einen Querfinger unter dem Rippenbogen in Rückenlage palpabel, die Leber einen Querfinger unter dem Rippenbogen; an einer Stelle etwas druckempfindlich. Sonst im Abdomen nichts Pathologisches. Das Körpergewicht hat von 52 auf 54 kg zugenommen. Harnbefund wie früher. Im Stuhl ist die Guajakprobe wieder stark positiv. — Blutbefund: Rote Blutkörperchen 4708000, Sahli 90/2, korr. 56, Färbeindex 0,60, weisse Blutkörperchen 3760, N 2390 (63,6 pCt.), Ly 780 (20,8 pCt.), Eos 90 (2,4 pCt.), Ma 30 (0,8 pCt.), Mono 470 (12,4 pCt.). Thrombozyten 9500 (häufig abnorm grosse Formen). Die Retraktion des Blutkuchens beginnt spät und ist geringer als normal.

Ende Oktober 1917 kam der Patient wieder auf die Klinik. Seit etwa einem Monat hatte er bei geringster Anstrengung starkes Oppressionsgefühl auf der Brust und Schmerzen in der Herzspitzengegend. Atembeschwerden, Aufstossen, Uebelkeit, Brechreiz. Zeichen hämorrhagischer Diathese bestanden nicht.

Status: Guter Ernährungszustand. Kein Oedem, nur Augenlider etwas geschwollen. Keine Petechien. Hyperästhetische Zonen in der Herzgegend. Herzbefund wie früher. — Leber handbreit unter dem Rippenbogen; ihre Perkussion stark schmerzhaft. — Milz einen Querfinger unter dem Rippenbogen. Kein Tumor im Abdomen. — Der Stauungsversuch bewirkt deutlich Hämorrhagien in der Ellenbeuge und an der Volarseite des Unterarmes, aber bedeutend weniger als das letzte Mal. — Harnbefund wie früher; Aldehydreaktion stärker positiv. — Stuhl: Guajakprobe abermals maximal. — Blut: Rote Blutkörperchen 3264000, Sahli 105/3, korr. 44, Färbeindex 0,68, weisse Blutkörperchen 4930, N 2780 (56,4 pCt.), Ly 1400 (28,4 pCt.), Eos 100 (2,0 pCt.), Ma 20 (0,4 pCt.), Mono 590 (12,0 pCt.), Reizungsformen 20 (0,4 pCt.), Nobl. 20 (0,4 pCt.). Thrombozyten 19000, manchmal Riesenformen, häufig grosse Formen. Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens vermindert.

Die Diagnosenstellung in diesem Falle erscheint etwas schwierig. Als der Patient in unsere Ambulanz kam, schien uns die Diagnose, abgesehen von der komplizierenden Aortenstenose, nur in eine Richtung zu weisen: das gelblich-blasse Aussehen, die spärlichen Hautblutungen, der Milztumor liessen uns eine Anaemia perniciosa annehmen. Die Blutuntersuchung zeigte die Unrichtigkeit dieser Vermutung. Später dachten wir an ein blutendes Magenkarzinom[1]), und zwar mit Rücksicht auf die Befunde im Magensaft und Stuhl (Achlorhydrie, dauernde okkulte Blutung). Gegen diese Annahme sprach jedoch die Geringfügigkeit der Magen-

---

1) Lemaire hat, soweit mir die Literatur zugänglich ist, als einziger einen Fall von Magenkarzinom mit komplizierender Purpura haemorrhagica und fehlender Retraktion des Blutkuchens beschrieben. Wir glauben, dass in diesem Falle nicht die hämorrhagische Diathese die sekundäre Folge des Magenkarzinoms war, sondern dass es sich hier um zwei voneinander unabhängige Prozesse: Neoplasma und thrombolytische Purpura gehandelt hat, dass also in diesem Falle dasselbe Verhältnis besteht, wie zwischen den in mehreren Fällen gefundenen kleinen Magenkarzinomen und be-

beschwerden, die wohl auf Stauung infolge von Herzinsuffizienz zurückzuführen waren, und der negative Röntgenbefund. Ferner ist ein Vitium, wie R. Schmidt (73) betont, als Komplikation bei Magenkarzinomen sehr selten.

Erst die Konstanz der Thrombopenie und der grosse Milztumor liessen uns die Ueberzeugung gewinnen, dass wir es hier mit einer ganz milde verlaufenden thrombolytischen Purpura zu tun hatten. Die Grenze, bei der sonst schon viel stärkere Blutungen aufzutreten pflegen, lag bei unserem Patienten noch viel niedriger (vielleicht wegen besonderer Beschaffenheit der Gefässe und des niedrigen Blutdrucks als Folge der Aortenstenose!), so dass es nur zu häufigen, durch die Stauung begünstigten, parenchymatösen Darmblutungen kam, wie ja auch der Stauungsversuch am Oberarm zeitweise reichlich Petechien erzeugte.

Dieser Fall zeigt, wie auch ein Fall von Glanzmann, dass die thrombolytische Purpura nicht immer eine Purpura haemorrhagica ist, sondern lange Zeit eine Purpura simplex sein kann.

Literaturverzeichnis.

1. Achard et Aynaud, La semaine médicale. 1909. No. 15. — 2. Anitschkow, Ziegler's Beitr. 1913. Bd. 57. — 3. Ascher, Deutsche med. Wochenschr. 1911. — 4. Aschoff, Virchow's Arch. 1892. Bd. 130. — 5. Derselbe, Ebenda. 1893. Bd. 134. — 6. Arthus et Chapiro, Arch. intern. de physiol. 1908. — 7. Aynaud, Arch. des maladies du coeur. 1911. — 8. Babonneix et Paisseau, Ibidem. 1910. — 9. Banti, La semaine médicale. 1913. — 10. Bensaude, Soc. biol. 1904. — 11. Bensaude et Rivet, Arch. général. de médecine. 1905. — 12. Bernhardt, Ziegler's Beitr. 1913. Bd. 55. — 13. Bittner, Folia haematol. 1913. Bd. 15. — 14. Bordet et Delange, Annal. Pasteur. Sept. 1912. — 15. Bunting, Journ. of experim. medicine. 1909. — 16. Derselbe, Johns Hopkins Hospital Bull. 1911. — 17. Coe, Journ. americ. med. assoc. Oct. 1906. — 18. v. Decastello, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 12 u. 13. — 19. v. Decastello und Meixner, Med. Klinik. 1915. Nr. 1. — 20. Denys, La cellule. 1887. T. 3. — 21. Derselbe, Zentralbl. f. path. Anat. 1893. Bd. 4. — 22. Downey, Folia haemat. 1913. Bd. 15. — 23. Duke, Journ. of the amer. med. assoc. Oct. 1910. — 24. Derselbe, Journ. of experim. med. 1911. — 25. Derselbe, Johns Hopkins Hospital Bull. 1912. — 26. Derselbe, Arch. of internat. med. Nov. 1912. — 27. Eppinger, Berliner klin. Wochenschr. 1913. — 28. Esmein, Arch. des malad. du coeur. 1908. — 29. Foà, Archivio delle science mediche. 1906. Vol. 30. Ref. Fol. haem. Bd. 4. — 30. Fonio, Mitt. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1914. Bd. 27. — 31. Derselbe, Ebenda. 1914. Bd. 28. — 32. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1916. — 33. Frank, Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18 u. 19. — 34. Derselbe, Ebenda. 1915. Nr. 37. — 35. Glanzmann, Jahrb. f. Kinderhlk. 1916. Bd. 83. — 36. Gressot, Zeitschr. f.

---

gleitender perniziöser Anämie. Falls in unserem Falle 4 doch ein maligner Prozess bestünde, was die weitere Beobachtung des Kranken mit Sicherheit entscheiden wird, so würde der in diesem Falle so stark ausgesprochene Milztumor beweisen, dass es sich hier nur um einander komplizierende Prozesse handelt, denn ein so grosser Milztumor wie in unserem Falle kommt bei Karzinomen des Magens nicht vor (R. Schmidt, Klinik der bösartigen Neubildungen der Bauchorgane, 1911).

klin. Med. 1912. Bd. 76. — 37. Hayem, Leçons sur les maladies du sang. 1900. — 38. Helber, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81. — 39. Kaznelson, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 46. — 40. Derselbe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 122. — 41. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1917. — 42. Kiyono, Die vitale Karminspeicherung. 1914. — 43. Klemperer und Hirschfeld, Ther. d. Gegenw. 1913. — 44. Koch, Die Bluterkrankheit. Deutsche Chir. 1889. Lief. 12. — 45. Kohan, Folia haemat. Bd. 19. — 46. Kreuter, Arch. f. klin. Chir. 1915. — 47. Kusunoki, Ziegler's Beitr. 1913. Bd. 59. — 48. Landau und MacNee, Ebenda. 1914. Bd. 58. — 49. Lee und Robertson, Journ. of med. research. 31. Ref. Fol. haemat. 1916. — 50. Lemaire, Arch. des maladies du coeur. 1912. — 51. Lenoble, Arch. de méd. expérim. 1905. — 52. Lenz, Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. 1912. — 53. Lepehne, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 27. — 54. Le Sourd et Pagniez, Soc. biol. 1906. Bd. 58. H. 2. S. 109. — 55. Dieselben, Ebenda. 1906. Bd. 58. H. 2. S. 562. — 56. Moffit, Amer. journ. of med. science. 1914. — 57. Morawitz und Lossen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. — 58. Naegeli, Verhandl. d. deutschen path. Ges. 1914. — 59. Nolf, Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderhlk. 1913. Bd. 10. — 60. Ogata, Ziegler's Beitr. 1912. Bd. 52. — 61. Derselbe, Ebenda. 1912. Bd. 53. — 62. Pagniez, Arch. des maladies du coeur. 1909. — 63. Pappenheim, Folia haemat. Bd. 19. Arch. — 64. Pearce and Austin, Journ. of exper. med. 1912. — 65. Port und Aiyama, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106. — 66. Port, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 73. — 67. Preisich und Heim, Folia haemat. 1904. Ref. — 68. Römer, Münchener med. Wochenschr. 1914. S. 1705. — 69. Rothschild, Ziegler's Beitr. 1916. Bd. 60. — 70. Sahli, Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56 und Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 99. — 71. Schilling, Folia haemat. 1912. Bd. 14. — 72. M. B. Schmidt, Verhandl. d. deutschen path. Ges. 1914. — 73. R. Schmidt, Klinik der Magen- und Darmkrankheiten. 1917. — 74. Schridde, Aschoff's Lehrb. d. path. Anat. 1914. Bd. 2. — 75. Steiger, Wiener klin. Wochenschrift. 1913. Nr. 43. — 76. Trembur, Mitt. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 20. — 77. Derselbe, Ebenda. 1911. Bd. 22. — 78. Türk, Vorles. über klin. Hämatologie. 1912. Bd. 2. H. 2. — 79. Wagner, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1886. Bd. 39. — 79. Wright, Virchow's Arch. 1906. Bd. 186. — 81. Ziegler, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 99.

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4.

X.

Aus dem Universitätsinstitut für Krebsforschung der Charité und dem Städtischen Krankenhause Moabit in Berlin.

Ueber die Rolle der Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie.

Von

Dr. **Hans Hirschfeld,**
Assistent am Universitätsinstitut für Krebsforschung der Charité, Privatdozent an der Universität.

(Hierzu Tafel V und 1 Abbildung im Text.)

Die Aetiologie der kryptogenetischen Biermer'schen progressiven perniziösen Anämie ist noch völlig ungeklärt. Es gibt aber Krankheitsbilder, welche in ihrem Blutbefund und den meisten andern klinischen Symptomen der Biermer'schen Anämie völlig gleichen, deren Ursache jedoch bekannt ist. Wir wissen jetzt, dass gelegentlich bei malignen Tumoren wenigstens der typische Blutbefund der perniziösen Anämie vorkommen kann, bisweilen kann die Syphilis das gleiche Blutbild und den gleichen Symptomenkomplex hervorrufen, der durch spezifische Kuren völlig heilbar ist, man hat während der Gravidität die Entwicklung schwerer Anämien mit erhöhtem Färbindex und dem Auftreten zahlreicher hämoglobinreicher Megalozyten und Megaloblasten beobachtet, die nach der Geburt oder dem künstlichen Abort heilen können, wir kennen in der Bothriozephalusanämie eine durch Abtreibung des Wurms gleichfalls heilbare Form der perniziösen Anämie und endlich wissen wir jetzt, dass bisweilen auch bei hämolytischem Ikterus sich das Blutbild der perniziösen Anämie im Endstadium entwickeln kann.

Die Ursache dieser sogenannten sekundären perniziösen Anämien ist also bekannt und die Beseitigung derselben heilt die Krankheit, wenn sie noch nicht so weit vorgeschritten ist, dass bereits die Regenerationsfähigkeit der Blutbildungsorgane versagt, oder durch die Schwere der Anämie lebenswichtige Organe so schwer geschädigt sind, dass sie sich nicht mehr erholen können. Nur die auf Grundlage eines malignen Tumors entstandene perniziöse Anämie ist nicht heilbar, da es fast ausschliesslich weit vorgeschrittene inoperable Tumoren waren, die man in solchen Fällen gefunden hat, während man in den sehr seltenen Fällen mit sehr kleinen Tumoren nicht an einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Tumor und Anämie, sondern an eine zufällige Kombination beider Affektionen denken muss.

Gleichviel aber, ob eine kryptogenetische sogenannte essentielle perniziöse Anämie vorliegt, oder eine sekundäre perniziöse Anämie, die Pathogenese aller dieser Formen ist offenbar eine einheitliche, wie die Resultate der klinischen Beobachtung und der pathologisch-anatomischen Untersuchung gelehrt haben.

Wie die hochgradige Vermehrung des mit dem Urin und den Fäzes ausgeschiedenen Urobilins zeigt, die im allgemeinen dem Grade der vorhandenen Anämie parallel geht, indem sie im Stadium der Verschlimmerung ansteigt, im Remissionsstadium abfällt, und wie die starke Hämosiderose der Leber und auch anderer Organe beweist, besteht bei allen perniziösen Anämien ein stark vermehrter Blutkörperchenzerfall. Ausserdem liegt aber noch, wie die Veränderungen des Blutes und des Knochenmarkes beweisen, ein abnormer und fehlerhafter Regenerationstypus der Erythroblastenbildung im Knochenmark vor. Der übermässige Blutuntergang allein kann nach Ansicht der meisten Autoren nicht Ursache der perniziösen Anämie und ihres letalen Verlaufes sein; finden wir doch bei dem hämolytischen Ikterus durch Jahre und Jahrzehnte hindurch einen gleich intensiven oder noch stärkeren Blutkörperchenzerfall und nur in Ausnahmefällen kommt es gelegentlich auch bei diesem Leiden zu einer sekundären perniziösen Anämie. Im Allgemeinen hat eben beim hämolytischen Ikterus das Knochenmark seine normale Regenerationsfähigkeit bewahrt. Jede Theorie über die Pathogenese der perniziösen Anämie muss daher eine spezifisch myelotoxische Noxe als das auslösende ätiologische Agens der Krankheit bezw. des Symptomenkomplexes annehmen. Man muss dann weiter schliessen, dass entweder die von dem primär erkrankten Knochenmark fehlerhaft gebildeten kranken Erythrozyten den Blutkörperchen zerstörenden Kräften des Organismus anheimfallend, eben wegen ihrer abnormen Konstitution in einem der Norm gegenüber stark gesteigerten Masse zerstört werden, oder aber dass das unbekannte ätiologische Agens der perniziösen Anämie gleichzeitig einmal myelotoxisch und zweitens blutkörperchenzerstörend wirkt. Auch beim hämolytischen Ikterus werden Erythrozyten von minderwertiger Konstitution im Knochenmark gebildet. Sie zeigen bekanntlich hypotonischen Salzlösungen gegenüber eine herabgesetzte Resistenz. Wahrscheinlich werden sie deshalb leichter und in erhöhtem Masse in den blutzerstörenden Organen vernichtet. Aber die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes als solche hat nicht gelitten. Es wird immer für genügend neuen Nachwuchs gesorgt, der, obwohl in seinem Verhalten gegenüber hypotonischen Salzlösungen konstitutionell minderwertig, offenbar doch in anderer Beziehung funktionell vollwertig ist.

Wenn nach den hier entwickelten Anschauungen auch die toxische Schädigung der Erythropoese im Knochenmark in der Pathogenese der perniziösen Anämie zweifellos die wichtigste und ausschlaggebende Rolle spielt, so ist doch auch der vermehrte Blutuntergang von eminenter Be-

deutung für das Zustandekommen des ganzen Krankheitsbildes, denn ohne ihn würde ja die Anämie garnicht entstehen. Bildet doch zweifellos das Mark, wie die anatomische Betrachtung und die histologische Untersuchung zeigt, viel mehr Erythrozyten als in der Norm. Merkwürdigerweise hat man bis vor kurzem demjenigen Organ, das im Organismus für die Blutzerstörung neben der Leber die wichtigste Rolle spielt, nämlich der Milz, bei der perniziösen Anämie kaum eine Beachtung geschenkt. Man weiss nur, dass geringe Milzschwellungen bei dieser Krankheit recht häufig sind und bei Sektionen nur selten vermisst werden; man weiss ferner, dass bei der perniziösen Anämie in der Milz eine vikariierende Erythro- und Leukopoese vorkommt, und für den Verlauf des Leidens nicht von nennenswerter Bedeutung ist. Durch die fast gleichzeitig erfolgenden Mitteilungen von Eppinger und von v. Decastello über günstige Effekte der Milzexstirpation bei perniziöser Anämie ist mit einem Schlage die Frage nach der Rolle der Milz in der Pathogenese des Leidens brennend geworden. Denn wenn tatsächlich die Splenektomie auf den Verlauf der perniziösen Anämie einen günstigen Einfluss ausübt, oder gar imstande ist sie zu heilen, dann müsste sie auch entgegen unseren bisherigen Vorstellungen in der Pathogenese der perniziösen Anämie eine ausserordentlich wichtige Rolle spielen.

Während v. Decastello in zwei Fällen von perniziöser Anämie sich deshalb zur Splenektomie entschloss, weil dieser Eingriff beim hämolytischen Ikterus gute Resultate gezeitigt hat, sich aber garnicht auf weitere theoretische Erörterungen einlässt, hat Eppinger, der unabhängig davon gleichfalls die Splenektomie bei der perniziösen Anämie hat ausführen lassen, die Rolle der Milz bei dieser Erkrankung zum Gegenstand ausführlicher Erörterungen gemacht. Eppinger betrachtet die Pathogenese der perniziösen Anämie und des hämolytischen Ikterus von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus, da es sich bei beiden Erkrankungen um eine gesteigerte Hämolyse handelt, wenn auch beim hämolytischen Ikterus gleichzeitig eine enorme Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes besteht, während dieses Organ bei der perniziösen Anämie bald an die Grenze seiner Leistungsfähigkeit kommt. Da nun bereits die Erfahrung vorlag, dass die Splenektomie beim hämolytischen Ikterus imstande ist, die Hämolyse aufzuhalten, vermutete er, dass der gleiche Eingriff auch bei der perniziösen Anämie von Nutzen sein müsste. Er nimmt bei beiden Krankheiten eine gesteigerte blutzerstörende Fähigkeit der Milz, eine Hypersplenie, als im Mittelpunkt des Leidens stehend, als Grundursache desselben, an. Bei solchen splenogenen Hämolysen soll man nach ihm nicht den therapeutischen Hebel am Knochenmark im Sinne einer Reizung ansetzen, sondern dasjenige Organ, welches Hauptsitz der Hämolyse ist, also die Milz, entfernen. Unabhängig von dem Vorgehen Eppinger's und v. Decastello's und auf Grund ganz anderer Erwägungen hatten auch G. Klemperer

und ich die Splenektomie in einer Reihe von Fällen von perniziöser Anämie vornehmen lassen. Wir gingen von einer sehr interessanten Beobachtung aus, für die bereits in der Literatur analoge Befunde vorliegen. Wir konstatierten nämlich, dass sich bei einem Fall von Morbus Banti nach der Splenektomie allmählich eine Polyglobulie entwickelte. Schon vor uns hatten andere Autoren — Cominotti, Küttner, Rougthon, Legg und d'Este Emmery, Lethaus, Schupfer, Levison — gleichfalls die Entstehung von Polyglobulie nach der Entfernung einer teils gesunden (rupturierten) teils kranken Milz beim Menschen beobachtet. Damit war also festgestellt, dass die Splenektomie gelegentlich — keineswegs aber bei allen Menschen — als ein starker Reiz auf die hämatopoetische Funktion des Knochenmarks einwirkt, in dem Grade sogar, dass es zu einer dauernden Mehrleistung in der Produktion roter Blutkörperchen kommt.

Auf Grund dieser Feststellungen lag es nahe, eine Beeinflussung der perniziösen Anämie durch Exstirpation der Milz zu versuchen, von dem Gesichtspunkte ausgehend, durch diesen Eingriff eine starke Reizwirkung auf das Knochenmark auszuüben.

Die Zahl der perniziösen Anämien, denen auf unsere Veranlassung von Herrn Dr. Mühsam im städtischen Krankenhaus Moabit die Milz exstirpiert wurde, beträgt im ganzen 15. Wir hatten bereits zweimal in kurzen Berichten über die vorläufigen Resultate Mitteilungen publiziert; in der Mitteilung von Klemperer-Hirschfeld sind drei Fälle, in der Dissertation von Kohan 14 Fälle beschrieben. Nachdem inzwischen seit der ersten Splenektomie $5^1/_2$ Jahre vergangen sind und das ganze Material von mir klinisch wie pathologisch-anatomisch verarbeitet worden ist, dürfte es nunmehr an der Zeit sein, auf Grund dieser Feststellungen über die Endresultate der Splenektomie bei der perniziösen Anämie zu berichten und die Rolle der Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie klarzulegen.

Ich bringe zunächst in Tabellenform die 15 Fälle, deren Krankengeschichten ausführlich in den früheren zwei Mitteilungen publiziert sind.

(Fall 1 siehe nebenstehend.)

Die Patientin wurde dann aus dem Krankenhause entlassen nnd machte draussen eine Thorium X-Trinkkur durch, wonach sich ihr Befinden erheblich besserte. Sie fühlte sich dann drei Jahre lang, bis zum Mai 1917 völlig wohl und leistungsfähig. Blutuntersuchungen liegen aus dieser ganzen Zeit nicht vor. Als sich dann ihr Befinden wieder verschlechterte, wurden bei ihr von ärztlicher Seite Kakodyleinspritzungen vorgenommen. Der Blutbefun dnach der sechsten Spritze, am 28. 6. 1917 von mir erhoben, war folgender: Hämoglobin 45pCt., Erythrozyten 700000, Leukozyten 14300. Im gefärbten Präparat ist eine sehr starke Anisozytose festzustellen, ausserordentlich zahlreich sind abnorm grosse und sehr hämoglobinreiche Megalozyten, die eigentlich den Namen Gigantozyten verdienen, sehr viel Normo- und Megaloblasten, teils mit intakten Kernen, teils in allen Stadien des Kernzerfalles, ungewöhnlich zahlreiche Erythrozyten mit Cabot'schen Ringen, fast in jedem Gesichtsfeld 3 bis 4 Erythrozyten mit Jollykörpern. Ferner fiel die grosse Zahl nach Giemsa rein blau gefärbter Erythrozyten auf.

Fall 1. Frau St., 39 Jahre. Aufgenommen am 22. 5. 1913.

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
23. 5. 1913	1 426 000	25		4 600	Starke Poikilozytose, zahlreiche hämoglobinreiche Megalozyten, vereinzelt Normoblasten.
19. 6.	950 000	35		5 400	—
20. 6.	Milzexstirpation				—
21. 6.	—	—	—	21 000	Zahlreiche Erythrozyten mit Jollykörpern.
23. 6.	—	—	—	14 000	Sehr zahlreiche Erythrozyten mit Jollykörpern, sehr viel Normo- u. Megaloblasten.
27. 6.	1 240 000	40	1,6	8 300	—
6. 7.	1 100 000	45	—	12 900	—
14. 7.	1 300 000	50	—	9 000	Poikilozytose geringer, immer noch viel Jollykörper, Normoblasten und Megaloblasten noch ziemlich zahlreich.
20. 7.	1 170 000	40	—	—	—
18. 8.	1 730 000	55	—	—	—
28. 8.	1 500 000	50	—	13 800	Weniger kernhaltige rote Elemente, immer noch Jollykörper, Poikilozytose geringer.
10. 10.	1 800 000	60	1,6	9 300	—
7. 1. 1914	2 500 000	65	1,3	9 400	Das Blutbild hat immer noch einen hyperchromen Charakter, noch zahlr. Jollykörper.
12. 4. 1915	1 210 000	40	1,6	9 000	Zahlreiche Jollykörper, wenig kernh. Elemente.

Da trotz der eingeleiteten Arsenkur eine dauernde Verschlechterung des Allgemeinbefindens und des Blutbefundes eintrat, und sich ausserdem sehr heftige Durchfälle einstellten, welche die Patientin sehr schwächten, wurde sie wieder in das Krankenhaus Moabit überführt, wo sie am 1. 8. 1917 eingeliefert wurde. Hier war der Blutbefund folgender: Hämoglobin 22 pCt., Erythrozyten 616000. Mikroskopisch wurde der gleiche Befund erhoben, wie er oben geschildert wurde. Unter zunehmender Schwäche und häufigen, immer stärker werdenden Durchfällen ging die Patientin bereits am 5. 8. zugrunde.

Obduktionsprotokoll (Professor Benda): Frische Dysenterie des Dickdarms. Anämie. Myodegeneratio adiposa cordis. Endocarditis verrucosa mitralis. Dilatation und Atheromatose der Aorta abdominalis. Lungenödem. Hyperplasie der Mesenterialdrüsen. Hämatopoetische Metamorphose des Knochenmarks, sehr zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen und Jollykörper, mässig viel Megaloblasten, zahlreiche Plasmazellen. Hämosiderose der Leber. Chronische Metritis. Hirnanämie.

Fall 2. Fräulein M., 36 Jahre. Aufgenommen am 4. 6. 1913.

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
5. 6. 1913	1 587 000	40	0,2	5 400 2 400	Einige Megaloblasten, starke Poikilozytose, viel hämoglobinreiche Megalozyten.
18. 6.	1 100 000	40	—		—
20. 6.	Milzexstirpation				—
21. 6.	—	—	—	5 300	Zahlreiche Jollykörper und kernhaltige Rote.
23. 6.	—	—	—	9 300	Immer noch zahlreiche Jollykörper, sehr viel Normo- und Megaloblasten.
24. 6.	—	—	—	9 800	—
28. 6.	1 250 000	40	—	5 200	—

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
6. 7.	1 660 000	60	—	7 300	—
20. 7.	1 620 000	70	—	8 300	—
18. 8.	2 680 000	80	—	5 300	—
28. 8.	2 500 000	80	1,6	5 500	Auffällig grosse und viele hämoglobinreiche Megalozyten. Viel Jollykörper, Zahl der kernhaltigen Elemente hat abgenommen.
20. 9.	2 580 000	60	—	—	—
28. 12.	2 800 000	80	1,4	11 000	—
12. 2. 1914	2 700 000	70	1,3	6 000	—
26. 3.	2 900 000	78	1,3	6 000	Poikilozytose nur noch undeutl. ausgesproch. Wenig hypochrome Megalozyten. Viel Jollyk.

Die Patientin wurde in erheblich gebessertem Zustand entlassen, und ich hatte jahrelang nichts mehr von ihr gehört. Schliesslich gelang es mir aber festzustellen, dass sie jetzt, nachdem fast fünf Jahre seit der Splenektomie verflossen sind, noch lebt. Es ist ihr in der Zwischenzeit meist recht schlecht gegangen und sie hat, wie sie berichtet, wiederholt Arsen einnehmen müssen. Besonders klagt sie viel über Wundsein im Munde und sie hat jetzt die typische von Hunter beschriebene Glossitis, bei der die Zungenschleimhaut keine Papillen mehr zeigt, sondern ganz glatt ist. Eine am 12. 4. 1918 von mir ausgeführte Bluntersuchung ergab folgendes Resultat: Hämoglobin 45pCt., Erythrozyten 1265000, Färbeindex 1,7 und Leukozyten 9700. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine starke Poikilozytose und Anisozytose, sehr zahlreiche, abnorm hämoglobinreiche Megalozyten, sehr zahlreiche Normo- und Megaloblasten und fast in jedem Gesichtsfeld Jollykörper. Es besteht also immer noch das typische Blutbild der perniziösen Anämie mit den regelmässig nach den Exstirpationen der Milz auftretenden Zeichen einer starken Knochenmarkreizung.

Fall 3. Herr N., 44 Jahre. Aufgenommen am 4. 10. 1913.

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
5. 10. 1913	772 000	25	1,6	3500	Starke Poikilozytose, viel hyperchrome Megalozyten, vereinzelt Megaloblasten.
6. 10.	Milzexstirpation				
15. 10.	850 000	—	—	—	Ueberaus zahlreiche Jollykörper, sehr viel Normo- und Megaloblasten.
19. 10.	950 000	30	—	—	—
2. 11.	1 200 000	35	1,4	—	Immer noch viel kernhalt. Elemente u. Jollyk.

Der Patient kehrte in seine Heimat zurück, wo er nach einigen Monaten gestorben ist.

(Fall 4 siehe nebenstehend.)

Die Patientin kam dann, weil sich bei ihr eine schwere katatonische Psychose entwickelte, in eine Privatirrenanstalt, wo ich im Juni 1914 etwa den gleichen Befund erhob, wie bei der letzten Untersuchung im April. Da sich der Zustand als unheilbar erwies, kam sie später in eine Landesirrenanstalt, wo sie im März 1916 starb. Blutuntersuchungen aus dieser Zeit liegen nicht mehr vor, Arsen soll sie auch nicht mehr bekommen haben. Sie war nach den Angaben ihrer Angehörigen zuletzt bis zum Skelett abgemagert, da sie alle Nahrung verweigerte und sah wachsbleich aus. Sie hat also noch etwa $2^1/_2$ Jahre nach der Splenektomie gelebt.

Fall 4. Frau R., 31 Jahre. Aufgenommen am 4. 11. 1913.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
4. 10. 1913	840 000	20	1,2	3 900	Typisch perniziös-anämisches Blutbild.
5. 11.	Milzexstirpation				—
19. 11.	—	—	—	11 700	Sehr viel Jollykörper, zahlreiche Normo- und Megaloblasten.
28. 11.	2 600 000	40	0,8	—	Poikilozytose stark zurückgegangen, keine hyperchrome Erythrozyten mehr.
29. 12.	2 680 000	60	—	5 300	Hyperchromie wieder angedeutet.
20. 1. 1914	2 760 000	64	—	7 500	—
15. 4.	2 300 000	80	1,7	6 300	Noch viel Jollykörper, wenig kernhaltige Rote. Auffällig grosse Megalozyten.

Fall 5. Herr A., 24 Jahre. Aufgenommen am 5. 11. 1913.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
10.11.1913	1 360 000	28	1	4 000	Starke Hyperchromie und Megalozytose.
15. 11.	Milzexstirpation				—
19. 11.	960 000	—	—	8 000	Zahlreiche Jollykörper, sehr viel kernhaltige Elemente.
30. 11.	1 400 000	35	1,2	10 500	Sehr viel hyperchrome Megalozyten. Viel Jollykörper.
14. 12.	1 600 000	50	1,6	—	—
21. 3. 1914	3 832 000	70	0,9	5 300	Viel Jollykörper, aber kein hyperchromes Blutbild mehr.
13. 4.	2 850 000	80	1,4	9 200	Blutbild wieder hyperchrom.

Bei diesem Patienten erreichte also die Erythrozytenzahl ihren Höhepunkt am 21. 3. 1914 mit 3832000 vier Monate nach der Splenektomie. Gleichzeitig hatte das Blut seinen hyperchromen Charakter verloren, so dass das Blutbild der einfachen hypochromen Anämie vorhanden war. Aber schon drei Wochen später war der Färbeindex wieder von 0,9 auf 1,4 gestiegen und das Blutbild damit wieder ausgesprochen hyperchrom geworden. Wie von den Angehörigen berichtet wurde, ist der Patient im September 1914, also $^3/_4$ Jahre nach der Splenektomie gestorben.

Fall 6. Herr J., 62 Jahre. Aufgenommen am 5. 12. 1913.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
9. 12. 1913	1 400 000	40	—	4 000	Typisches perniziös-anämisches Blutbild.
20. 12.	550 000	25	2	7 200	—
	Milzexstirpation				—
9. 1. 1914	1 100 000	40	1,8	10 700	Sehr viel Jollykörper und kernhaltige Rote.
16. 2.	1 350 000	45	—	6 800	—
27. 3.	2 160 000	60	1,4	—	—
7. 4.	2 500 000	75	1,5	7 200	Sehr viel Jollykörper, weniger kernhaltige Rote.

Da sich bei dem Patienten Verwirrtheits- und Erregungszustände einstellten, wurde er am 1. 12. 1914 nach der Irrenanstalt Dalldorf überführt. Hier wurden weitere Blutuntersuchungen nicht mehr vorgenommen. Erst am 27. 12. 1915, also 2 Jahre nach der Splenektomie, ist er dann unter schnell zunehmender Herzschwäche gestorben. Eine Sektion ist nicht gemacht worden.

Fall 7. Frau L., 41 Jahre. Aufgenommen am 8. 1. 1914.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
10. 1. 1914	560 000	20	1,7	3 600	Starke Poikilozytose und Hyperchromie.
13. 1.	Milzexstirpation				—
21. 1.	960 000	20	—	5 200	Viel Jollykörper, Normo- und Megaloblasten.
22. 2.	850 000	40	—	—	—
15. 3.	1 030 000	45	2,1	—	Ganz enorme hyperchrome Megalozytose.
10. 4.	1 100 000	45	2	—	Enorme Megalozytose, viel Jollykörper.

Die Patientin war dann ein halbes Jahr lang in der Heimstätte Blankenburg bei Berlin. Nach der Entlassung von hier ging es ihr lange Zeit recht gut. Erst im August 1916 begann sie sich wieder schlechter zu fühlen, da sie sich nur kümmerlich ernähren konnte, und viel nach Lebensmitteln stehen musste. Sie bekam geschwollene Beine, hatte viel Herzklopfen und musste infolge grosser Schwäche wieder liegen. Sie war dann bis zum Oktober 1916 in einem hiesigen Krankenhaus, von wo sie gebessert entlassen wurde. Im Laufe der ersten Monate des Jahres 1917 verschlechterte sich ihr Befinden wieder, so dass sie am 3. 4. 1917 in das Krankenhaus Friedrichshain auf die Abteilung des Herrn Prof. Magnus-Levy kam. Wie aus der mir freundlichst überlassenen Krankengeschichte hervorgeht, wurde sie hier mit Arsazetin und Blutinjektionen behandelt. Die folgende Tabelle zeigt das Verhalten des Blutes in dieser Zeit.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Normoblasten	Megaloblasten
5. 4. 1917	978 500	12	0,6	12 000	43	42
11. 4.	700 000	17	1,2	10 000	57	70
30. 4.	900 000	23	1,2	13 000	106	237
13. 6.	760 000	28		9 800	112	45
	1 300 000	23		7 100	75	64
26. 9.	1 400 000	30	1,07	6 800	13	46

Am 4. 10. trat eine plötzliche Fiebersteigerung mit 39,7° auf, die Leistendrüsen schwollen, es wurde eine Schwellung der Labien und des linken Oberschenkels bemerkt und eine hypostatische Pneumonie festgestellt. Unter rapider Kräfteabnahme und Temperatursteigerungen bis über 40° trat am 10. 10. 1917, also $3^3/_4$ Jahre nach der Splenektomie der Tod ein.

Obduktionsprotokoll (Dr. Ehlers): Hypertrophie des ganzen Herzens, Myocarditis fibrosa. Hyperämie und Oedem beider Lungen, Hypostase in den Unterlappen, hirsekorngrosse Narben in der Pleura, katarrhalische Bronchitis, Anthrakose der Bronchialdrüsen. Himbeerrotes weiches Mark im Oberschenkel. Leichte Schwellung der Mesenterialdrüsen, die, wie die mikroskopische Untersuchuug ergab, zum Teil tuberkulös waren. Chronische Nephritis. Schwellung der lymphatischen Apparate. Schwellung der Leber mit deutlicher azinöser Zeichnung, rotbraune Verfärbung des Parenchyms. Guter Blutgehalt und Oedem des Gehirns.

Fall 8. Herr B., 55 Jahre. Aufgenommen am 23. 3. 1914.

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
24. 3. 1914	1 900 000	45	1,2	5000	Typisch perniziös-anämisches Blutbild.
27. 3.	Milzexstirpation				—
14. 4.	1 020 000	40	2	3200	Starke hyperchrome Megalozytose. Jollykörper, viele kernhaltige Rote.
7. 5.	1 580 000	50	1,5	—	—
7. 6.	2 200 000	40	0,9	6300	Immer noch Jollykörper.

Patient wurde subjektiv und objektiv erheblich gebessert entlassen. Färbeindex war zuletzt 0,9, so dass das Blutbild infolge des Fehlens hyperchromer Megalozyten keinen perniziös-anämischeu Eindruck mehr machte. Leider erfuhr ich nichts über sein späteres Schicksal.

Fall 9. Herr J., 30 Jahre. Aufgenommen am 5. 4. 1914.

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
26. 4. 1914	1 080 000	25	—	—	Megalozytose und Hyperchromie.
5. 5.	Milzexstirpation				—
	2 110 000	50	—	—	—

Auch dieser Patient wurde gebessert und in leidlichem Kräftezustand entlassen. Leider konnte über sein weiteres Schicksal nichts eruiert werden.

Fall 10. Herr C., 36 Jahre. Aufgenommen am 25. 8. 1913.

Datum	Erythro-zyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leuko-zyten	Morphologisches Blutbild
31. 8. 1913	1 062 000	45	2	5900	Poikilozytose, Hyperchromie. Vereinzelte Normo- und Megaloblasten.
1. 9.	Milzexstirpation				
7. 9.	875 000	30	—	9100	Zahlreiche Jollykörper, sehr viel kernhaltige Elemente.
14. 9.	1 000 000	40	—	4900	—
18. 9.	1 124 000	35	—	3500	—
6. 10.	1 500 000	40	1,3	5000	Immer noch viel Jollykörper, Normo- und Megaloblasten.
12. 11.	Exitus.				

Hier war der Effekt der Splenektomie eine unerhebliche Zunahme der Erythrozytenzahl und eine geringe Abnahme des Hämoglobingehaltes. Patient starb an den Folgen einer Rückenmarkerkrankung, wie sie häufiger bei perniziösen Anämien vorkommt.

Obduktionsprotokoll (Professor Benda): Bronchopneumonien, beiderseits Pleuraergüsse, Obesitas myocardii und geringe Myodegeneratio cordis. Eitrige Zystitis und Pyelitis, einzelne Nierenabszesse. Schwere Myelitis mit Fettkörnchenkugeln. Das

Knochenmark zeigte nicht die typische himbeergeleerote Farbe und Konsistenz der perniziösen Anämie, sondern sah graurot aus.

Fall 11. Frau S., 66 Jahre. Aufgenommen am 13. 10. 1913.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
14.10.1913	1 348 000	25	—	4 400	Hyperchromie, Poikilozytose.
30. 10.	1 240 000	—	—	—	—
5. 11.	Milzexstirpation				—
16. 11.	720 000	20	—	12 700	—
7. 12.	1 300 000	35	—	—	—
21. 12.	530 000	30	—	2 100	—
30. 12.	Exitus.				

Unter ständiger Zunahme der Anämie ging diese Patientin vier Wochen nach der Splenektomie zugrunde.

Obduktionsprotokoll (Professor Benda): Perniziöse Anämie. Obesitas. Hochgradige Myodegeneratio cordis. Herzhypertrophie und Dilatation. Geringe Arteriosklerose der Aorta. Thrombose der Arteria und Vena lienalis an der Unterbindungsstelle. Hochgradiges Lungenödem. Megaloblastäre Metamorphose des Knochenmarks, Hämosiderose und interstitielle Entzündung beider Nieren.

Fall 12. Fräulein P., 28 Jahre. Aufgenommen am 9. 11. 1913.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
10.11.1913	1 225 000	25	—	—	Poikilozytose, mässige Hyperchromie. Keine kernhaltigen Roten.
19. 12.	792 000	—	—	—	—
20. 12.	Milzexstirpation				—
Abends	Exitus.				

Obduktionsprotokoll (Professor Benda): Fettmark der Röhrenknochen, keine Spuren roten Markes. In der Bauchhöhle $1^1/_2$ Liter wässriger Blutflüssigkeit, die Stielunterbindungen sitzen fest. An einigen Stellen der Umgebung der Operationsstelle an den zum Zwerchfell führenden Strängen sieht man einige Blutgerinnsel; das Gewebe daselbst blutig infiltriert. Aplastische Anämie.

Fall 13. Frau P., 52 Jahre. Aufgenommen am 24. 1. 1914.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
25. 1. 1914	535 000	15	—	3800	Hyperchromie, Megalozytose, Poikilozytose.
27. 1.	Milzexstirpation				
28. 1.	—	—	—	—	Starke Ausschwemmung jollykörperhaltiger Erythrozyten.
1. 2.	Exitus.				

Die Patientin wurde infolge Einspruchs der Angehörigen nicht seziert.

Fall 14. Frau R., 61 Jahre. Aufgenommen am 2. 6. 1913.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
3. 6. 1913	1 080 000	35	1,6	6 300	Megalozytose, Hyperchromie.
17. 6.	Milzexstirpation				—
18. 6.	1 100 000	—	—	12 200	Zahlreiche Jollykörper und kernhaltige Rote.
19. 6.	Exitus.				

Die 61jährige Patientin starb unter den Erscheinungen zunehmender Herzschwäche und Lungenödems.

Obduktionsbefund (Prof. Benda): Hochgradige Anämie. Mässige Arteriosklerose der Aorta. Obesitas myocardii. Eitrige Bronchitis, schlaffe Hepatisation des rechten Unterlappens, hochgradiges Lungenödem, frische fibrinöse Pleuritis. Partielle megaloblastische Metamorphose des Röhrenknochenmarkes. Interstitielle Nephritis. Geringe Hämosiderose der Nieren. Geringe Atrophie der Magenschleimhaut. Hämosiderose der Leber.

Fall 15. Herr V., 22 Jahre.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin nach Sahli pCt.	Färbeindex	Leukozyten	Morphologisches Blutbild
9. 10. 1913	1 475 000	40	1,3	3600	Hyperchromie, Megalozytose, wenig kernhaltige Elemente.
4. 12.	660 000	20	—	3400	—
15. 12.	Milzexstirpation				Im Blut eine Stunde nach der Splenektomie vereinzelt Jollykörper.
19. 12.	Exitus.				

Die Sektion wurde von den Angehörigen verboten.

Ueberblicken wir zunächst das Endergebnis unserer 15 Splenektomien bei perniziöser Anämie, so starben zwei Patienten (Fall 12 und 15) noch am Tage der Operation, Fall 14 lebte noch 2 Tage, Fall 13 5 Tage, Fall 11 55 Tage, Fall 10 73 Tage, Fall 3 ca. 3—4 Monate, Fall 5 5 Monate, Fall 6 2 Jahre, Fall4 $2^1/_2$ Jahre, Fall 7 $3^3/_4$ Jahre, Fall 1 3 Jahre 2 Monate und Fall 2 lebt noch jetzt, $5^1/_2$ Jahre nach Entfernung der Milz. Ueber das Schicksal von zwei weiteren Fällen (3 und 9) konnten wir Näheres nicht erfahren. Geheilt wurde kein Fall, auch nicht der noch jetzt lebende, vorübergehend gebessert wurden alle Fälle, die lange genug die Operation überlebten.

Das Verhalten der Leukozyten.

Ich konstatierte in fast allen Fällen eine bald nach dem operativen Eingriff einsetzende Leukozytose, die allerdings, entsprechend der an sich geringen Leukozytenzahl bei der perniziösen Anämie nur mässige Werte erreichte und oft unter 10000 blieb. Immerhin war es doch im

Durchschnitt eine Erhöhung auf das Doppelte bis Vierfache des anfänglichen leukopenischen Wertes. So betrug in Fall 1 die Leukozytenzahl am Tage nach der Operation 21000 gegen 5400 vorher, war zwei Tage später noch 14000 und hielt sich dann während der ganzen Beobachtungszeit auf etwa 9000, und dies selbst noch dann, als die Erythrozytenzahl wieder zu sinken anfing. Im Fall 4 betrug die Leukozytenzahl noch am 15. Tage nach der Splenektomie 11700 gegen 3900 vorher und zwar noch 5 Monate später 6300. Im Fall 5 stieg die Leukozytenzahl nach der Splenektomie von 4000 auf 8000 am 4. Tage und betrug am 15. Tage nach der Operation noch 10500, 5 Monate später 9200. Im Fall 6 stieg die Leukozytenzahl nach der Splenektomie von 7200 auf 10700 am 20. Tage. Im Fall 10 stieg sie nur von 5900 auf 9100 am 6. Tage nach der Operation, im Fall 11 aber von 4400 bis 12700, im Fall 14 von 6300 bis 12200. Im Fall 2 dagegen zählte man am Tage nach der Splenektomie statt 2400 eine Leukozytenzahl von 5300, im Fall 7 5200 gegen 3600 vor der Operation und im Fall 8 gegenüber 5000 vor der Operation 18 Tage nach der Operation nur 3200. Die höchste Leukozytenzahl war also zwar meist, aber keineswegs immer am Tage nach der Operation festzustellen, vorübergehend wurden manchmal auch noch später Leukozytenanstiege gefunden. Besonders bemerkenswert ist jedenfalls, dass ich im Fall 2, dem einzigen, der noch jetzt am Leben ist, noch nach fünf Jahren trotz geringer Erythrozytenzahl 9700 Leukozyten feststellen konnte.

Diese Leukozytose war eine neutrophile, die relativen Werte der neutrophilen Zellen stiegen an, die der Lymphozyten sanken. Gelegentlich traten vereinzelte Myelozyten im Blute auf, die auch sonst im Blut der perniziösen Anämien öfter mal vorkommen, zweimal wurden auch Türk'sche Reizungszellen gefunden.

Diese Leukozytose pflegte einige Tage anzuhalten und dann allmählich zu sinken. In allen günstig verlaufenden Fällen wurden aber die Leukozytenzahlen nicht mehr so niedrig wie vor der Splenektomie und hielten sich zum Teil auf normaler Höhe. Erst bei Eintritt eines Rezidives machte sich manchmal wieder eine Leukopenie bemerkbar. Solange das Befinden und der Blutbefund günstig waren, hielten sich die prozentualen Werte der einzelnen Leukozytenformen auf annähernd normaler Höhe oder es bestand eine mässige Lymphozytose.

Zusammenfassend müssen wir also sagen, dass der Einfluss der Milzexstirpation auf das weisse Blutbild ein deutlicher, wenn auch kein sehr erheblicher ist. Auch die Exstirpation der normalen Milz beeinflusst ja das Verhalten der Leukozyten verhältnismässig nur in geringem Grade, und die von einigen Autoren beschriebenen gesetzmässigen Veränderungen nach der Splenektomie bei Tieren, z. B. die beim Meerschweinchen auftretende Lymphozytose, schien beim Menschen nur in manchen Fällen einzutreten.

Die Blutplättchen.

Das Verhalten der Blutplättchen wurde noch nicht nach den modernen Methoden, die diese Gebilde besonders konservieren, studiert, sondern lediglich nach den Ergebnissen der Trockenpräparate beurteilt. Danach scheint nach der Splenektonie eine deutliche Vermehrung derselben einzutreten, die dann langsam wieder abklingt. Doch findet man in allen günstig verlaufenden Fällen entschieden mehr Blutplättchen, als vor der Operation.

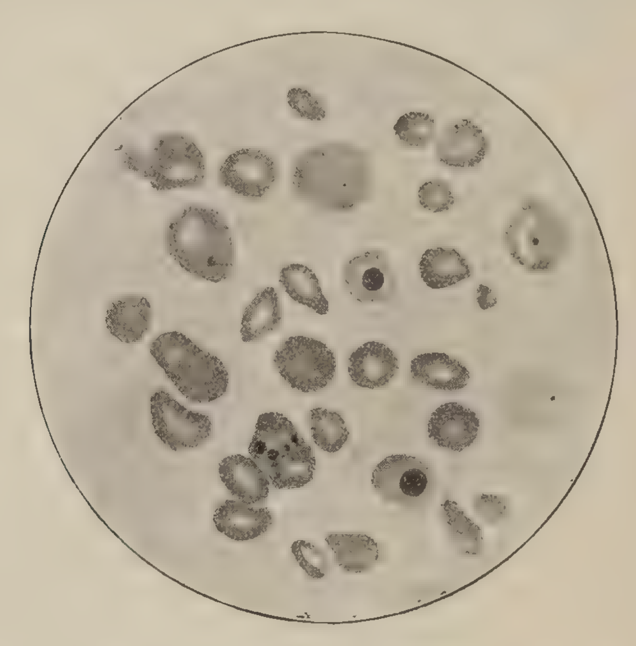
Die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin.

Wenn wir zunächst die rein zahlenmässigen Verhältnisse betrachten, so setzte, von den ungünstig verlaufenen 4 Fällen abgesehen, stets nach der Splenektomie ein allmähliches Steigen der Hämoglobinwerte und der Erythrozytenzahlen ein. In einem Fall (5) wurden vorübergehend annähernd normale Werte erreicht, in allen anderen dagegen nicht. Hier blieb vielmehr eine Anämie bestehen, wenn dieselbe zum Teil auch nur eine mässige war. Doch bewahrte dieselbe, und das ist der springende Punkt, immer den Charakter der perniziösen Anämie, das heisst sie blieb hyperchrom, der Färbeindex blieb erhöht. Ja es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass in einigen Fällen die interessante Erscheinung hervortrat, dass trotz Zunahme von Hämoglobin und Erythrozyten der Färbeindex immer höher wurde. Also eine quantitative Besserung, dagegen eine qualitative Verschlechterung. Ich habe noch nie bei perniziöser Anämie einen so hohen Färbeindex angetroffen, als in diesen letzterwähnten Fällen, wo er bis 2,8 stieg. Damit kommen wir zu den qualitativen Veränderungen des roten Blutbildes. Zunächst sei erwähnt, dass in den letzterwähnten Fällen mit abnorm hohem Färbeindex die ganz besonders grosse Zahl abnorm hämoglobinreicher Megalozyten oder vielmehr Gigantozyten auf den ersten Blick auffiel und dem Blutbild einen eigentümlichen fremdartigen Charakter gab. Die wichtigste an den roten Blutkörperchen beobachtete Veränderung aber, die überhaupt erst den Schlüssel zum Verständnis der nach der Splenektomie eintretenden Besserung gibt, ist die alsbald nach der Splenektomie einsetzende Ueberschwemmung des Blutes mit unreifen roten Blutzellen, die Blutkrise. Es erscheinen nämlich massenhaft Megaloblasten, Normoblasten und Erythrozyten mit kugeligen Kernresten, den sog. Jollykörpern. Zellen mit Jollykörpern wurden schon 2 Stunden nach Entfernung der Milz gesehen, die Elemente mit reifen Kernen erscheinen spätestens nach 24 Stunden.

Im Laufe der nächsten Tage nimmt dann die Zahl der Erythroblasten langsam ab. Während man zuerst in jedem Gesichtsfeld mehrere Normo- und Megaloblasten und mindestens 4—5 Erythrozyten mit Jollykörpern sieht (siehe Abbildung), findet man später etwa 1—2 Erythroblasten in jedem Gesichtsfeld und schliesslich noch weniger. Im allgemeinen kann

man aber sagen, dass im Blut splenektomierter perniziöser Anämien kernhaltige Elemente viel häufiger sind, als bei gewöhnlichen perniziösen Anämien und dann noch reichlich zu sein pflegen, wenn die Anämie selbst nicht mehr sehr hochgradig ist. Auch die Zahl der jollykörperhaltigen Erythrozzten nimmt ab, doch verschwinden sie überhaupt nicht mehr aus dem Blut.

Die allerschwersten Veränderungen am roten Blutbilde beobachtete ich in denjenigen 3 Fällen, die am längsten nach der Splenektomie am Leben geblieben waren, den Fällen St., M. und L. (1, 2 und 7). Hier war zur Zeit des letzten bei 1 und 7 tödlichen Rezidivs die Zahl der Gigantozyten, der Normoblasten und der Megaloblasten, der jollykörperhaltigen Erythrozyten (siehe die Textfigur, von Fall 1 stammend), in dem einen Fall auch der Erythrozyten mit Cabot'schen Ringen eine



ganz abnorme. Solche Blutbilder, die beweisen, dass sich das Knochenmark in einem Zustande allerschwerster und hochgradigster Reizung befindet, sind bei der perniziösen Anämie bisher noch niemals gesehen worden, und zweifellos ein Effekt der Splenektomie. Sehen wir von den Fällen 12, 13, 14 und 15 ab, in denen alsbald nach der Operation der Tod eintrat, im Fall 12 an Verblutung, da es sich um eine aplastische Anämie mit schwerer hämorrhagischer Diathese handelt, bei 15, weil der sehr geschwächte Patient gleichfalls neben seiner schweren Anämie zu Blutungen neigte, in den beiden anderen Fällen, weil es ältere, schon sehr elende Frauen mit offenbar recht schlechtem Herzen waren, so hatten wir in allen anderen Fällen im Anschluss an die Splenektomie ohne Anwendung sonstiger Mittel eine langsam eintretende Besserung zu konstatieren, die sich durch eine allmähliche Zunahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl offenbarte. Am geringfügigsten war dieselbe im Fall 3, wo der Hämo-

globingehalt von 25 bis 30 pCt., die Erythrozytenzahl von 772000 bis 1200000 etwa im Laufe eines Monats stieg. Dann entzog sich der Patient unserer Beobachtung. Vielleicht ist dann wieder ein Rezidiv eingetreten, da der Patient nach einigen Monaten gestorben sein soll. Im Fall 7 stieg im Laufe von 3 Monaten der Hämoglobingehalt von 20 auf 45 pCt., die Erythrozytenzahl von 560000 auf 1100000, im Fall 8 sank der Hämoglobingehalt zwar von 45 auf 40 pCt., die Erythrozytenzahl stieg aber in $2^1/_4$ Monat von 1900000 auf 2200000. Im Fall 9 stieg der Hämoglobingehalt von 25 auf 50 pCt., die Erythrozytenzahl von 1080000 auf 2110000, also eine unbedeutende Zunahme der Erythrozytenzahl, dagegen eine bedeutende des Hämoglobins. Unbefriedigend ist auch der Effekt im Fall 10, wo der Hämoglobingehalt von 45 pCt. auf 40 pCt. nach der Operation sank, während die Erythrozytenzahl von 1062000 auf 1500000 stieg. Noch geringer war der Effekt im Falle 11, wo der Hämoglobingehalt von 25 auf 30 pCt. stieg, dafür aber die Erythrozytenzahl von 1348000 auf 530000 sank.

Am günstigsten war der Einfluss der Splenektomie in den Fällen 1, 2, 4, 5 und 6.

Im Fall 1 stieg der Hämoglobingehalt von 35 pCt. am 19. 5. 1913 bis auf 65 pCt., am 7. 1. 1914 die Erythrozytenzahl in dieser Zeit von 950000 auf 2500000. Im Fall 2 waren die entsprechenden Zahlen: 40 pCt. Hämoglobin und 1100000 Rote am 18. 6. 1913 gegenüber 80 pCt. Hämoglobin und 2800000 Rote am 28. 12. 1913, 5 Jahre nach der Splenektomie hatte die Patientin 45 pCt. Hämoglobin und 1265000 Rote.

Im Fall 4 betrug der Hämoglobingehalt vor der Operation am 7. 10. 1913 20 pCt., die Zahl der Roten 840000, am 15. 4. 1914 war der Hämoglobingehalt auf 80 pCt., die Zahl der Roten auf 2300000 gestiegen. Die entsprechenden Zahlen waren im Falle 5 28 pCt. und 1360000 am 10. 11. 1913 und 70 pCt. Hämoglobin und **3832000** am 21. 4. 1914, im Falle 6 25 pCt. Hämoglobin und 550000 Rote am 20. 12. 1913 und 75 pCt. Hämoglobin und 2500000 am 7. 4. 1914.

In den am günstigsten verlaufenden Fällen erreichten also die Roten im Verlauf von 2—3 Monaten nach der Splenektomie einen Wert von durchschnittlich etwa 2500000, das Hämoglobin von 70—80 pCt. Die höchste erreichte Erythrozytenzahl war 383200 bei 70 pCt. Hämoglobin im Fall 5. An diesem Tage war der Färbeindex nur 0,9 und das Blutbild zeigte keinen hyperchromen Charakter mehr. Erythrozytenzahl und Hämoglobinwert gingen nicht immer einander parallel, sondern vielfach waren die Hämoglobinwerte früher auf ihrem höchsten Stand angelangt als die Erythrozytenzahlen.

Auch in einigen anderen Fällen war — aber immer nur vorübergehend — der Färbeindex zeitweise unter 1. So im Fall 4 einmal 0,8 am 28. 11. 1913, 23 Tage nach der Splenektomie, im Fall 8 einmal 0,9 am 7. 6. 1914, etwa 3 Monate nach der Entfernung der Milz. Vergleicht

man die Resultate in diesen 15 Fällen mit denen der anderen Autoren, die auch bei perniziöser Anämie die Milz exstirpieren liessen, so ergibt sich im grossen und ganzen eine weitgehende Uebereinstimmung. In der folgenden Tabelle sind die Anfangswerte für Hämoglobin und Erythrozytenzahl, sowie die nach der Splenektomie erreichten Höchstwerte aus der bisher vorliegenden Literatur zusammengestellt. So günstige Effekte wie in den Fällen Eppinger's, von Decastello's, Mosse's und Robertson und Lee's haben wir leider nicht beobachtet.

Eppinger	1.	39 pCt. Ub.	1600000
		98 „ „	5000000
	2.	45 „ „	1480000
		83 „ „	4300000
	3.	22 „ „	500000
		40 „ „	2000000
	4.	30 „ „	1700000
		75 „ „	3500000
	5.	41 „ „	1600000
		93 „ „	3750000
	6.	25 „ „	1100000
		30 „ „	2000000
Decastello		29 „ „	1236000
		100 „ „	3616000
Mosse		30 „ „	1100000
		70 „ „	4150000
Umber		23 „ „	1395000
		46 „ „	2500000
Port		50 „ „	2260000
		70 „ „	3556000
Römer		10 „ „	500000
		35 „ „	1500000
Robertson und Lee	(Fall I)	60 „ „	2525000
		80 „ „	5028000
	(„ II)	15 „ „	736000
		73 „ „	3968000
	(„ III)	55 „ „	2304000
		77 „ „	4112000
	(„ IV)	50 „ „	1344000
		80 „ „	4824000
	(„ V)		2000000
			2900000
	(„ VI)		1632000
			1632000
Kollman und Hartwell		50 „ „	1600000
		25 „ „	1760000

In einigen anderen Fällen fehlen genaue Zahlenangaben; sie verliefen fast alle ungünstig. So starb Moffit's Patient 14 Tage nach der Splenektomie. Im Falle Hanning's, der daneben noch mit Kakodyl behandelt wurde und zuletzt eine Bluttransfusion bekam, trat trotz stark ausgesprochener Blutkrise schliesslich doch der Tod ein. Der eine

Patient Frangenheim's starb 3 Wochen nach der Operation unter ständiger Abnahme des Hämoglobins und der Erythrozytenzahl, dagegen lebte der zweite Patient nach vorübergehender Remission noch 4 Monate nach der Splenektomie. Der eine Fall Römer's starb nach 4 Monaten am Rezidiv, der andere lebte im Zustand weitgehender Remission. Ein von Pappenheim erwähnter Fall aus der Kraus'schen Klinik ging unter fortschreitender Verschlechterung nach der Splenektomie im Laufe von mehreren Wochen zu Grunde und in einem Falle Türk's trat auch nur eine weitgehende Remission ein. Jenckel hat in zwei Fällen ohne Erfolg operiert und Guleke berichtet über zwei Misserfolge. Flöricke hat zwei Fälle operiert, der eine starb bald, der andere erreichte im Laufe von 6 Monaten eine Erythrozytenzahl von 5 Millionen, ohne dass aber das Blutbild normal wurde.

Bei allen denjenigen unseren splenektomierten perniziösen Anämien, die den Eingriff lange genug überlebten, trat also eine deutliche Remission des Leidens ein, ganz so, wie wir sie nach der Arsenbehandlung kennen. Doch waren die Remissionen in den meisten unserer Fälle im Vergleich zu einigen in der Literatur von anderen Autoren mitgeteilten recht bescheidene, wobei aber zu betonen ist, dass wir nur ganz schwere Fälle splenektomieren liessen, in denen kein anderes Mittel mehr wirkte. Aus einem Vergleich der Anfangswerte für Hämoglobin und Erythrozytenzahlen unserer Fälle und der der Literatur geht das deutlich hervor. Hatten doch sehr viele von unseren Patienten vor der Splenektomie Erythrozytenzahlen, die zum Teil weit unter einer Million lagen, oder nur wenig höher als eine Million betrugen.

In allen diesen günstig beeinflussten Fällen ging auch die Urobilinurie langsam zurück, um schliesslich ganz zu verschwinden. Leider trat aber überall, ganz wie nach der Arsenbehandlung, nach längerer oder kürzerer Zeit unter gleichzeitigem Wiederauftreten einer erhöhten Urobilinausscheidung ein typisches Rezidiv auf, welches nur in einigen Fällen durch Arsen oder Thorium X wieder günstig beeinflusst werden konnte. Schliesslich erfolgte mit einer Ausnahme in allen Fällen, soweit sie genügend lange beobachtet werden konnten, im Rezidiv der Tod. Der Obduktionsbefund unterschied sich in diesen Beobachtungen in keiner Weise von dem gewöhnlicher perniziöser Anämien.

Die Splenektomie vermag also, wie aus diesen Tatsachen unzweifelhaft hervorgeht, die perniziöse Anämie nicht zu heilen, sondern kann sie nur, ebenso wie andere Methoden, vorübergehend günstig beeinflussen. Sehr auffällig ist die Tatsache, dass unser Fall 2 noch jetzt, fast $5^1/_2$ Jahre nach der Splenektomie lebt und zwar trotz des recht schlechten Blutbefundes in leidlichem Zustand. Da aber so lange dauernde Fälle von perniziöser Anämie in der Literatur bereits einige Male beschrieben worden sind, kann man die langdauernde Remission nicht allein auf das Konto der Splenektomie schreiben.

Betrachten wir nun den Mechanismus dieser Besserung näher, so fragt es sich, auf welche Weise dieselbe zustande kommt, ob die Entfernung der Milz als blutzerstörendes Organ allein die Remission hervorruft, indem der Blutzerfall gehemmt wird, oder ob auf irgend einem Wege eine Beeinflussung des Knochenmarkes zustande kommt, die die Blutbildung anregt und in normalere Wege lenkt.

Das langsame und allmähliche Verschwinden der Urobilinurie zeigt, dass zunächst tatsächlich eine Hemmung des Blutzerfalles stattfindet. Das schliesslich aber stattfindende Wiederauftreten derselben im Verein mit der in allen Fällen bei der Obduktion nachgewiesenen starken Siderose der Leber zeigt, dass alsbald andere Organe vikariierend den Blutkörperchenvernichtungsprozess übernehmen. Ich konnte im Knochenmark auffälliges reichliches Blutpigment und blutkörperchenhaltige Zellen nachweisen, ebenso in den Lymphknoten, dagegen in der Leber eine deutliche Erythrophagie von Seiten der Kupfer'schen Sternzellen bisher nicht auffinden, also nicht den Beweis führen, dass, wie im Tierexperiment nach den schönen Versuchen von M. B. Schmidt und Lepehne sich vikariierend Milzgewebe in der Leber bildet, wenn die Milz exstirpiert wird, auch beim Menschen das Gleiche stattfindet, wenigstens bei der perniziösen Anämie. Doch muss ich hervorheben, dass ich in der Leber der beiden Fälle 1 und 7, die am längsten nach der Splenektomie starben, in den Leberkapillaren auffallend grosse Mengen von Zellen fand, die ich als Monozyten ansprechen muss und die ganz den Makrophagen der Milzpulpa glichen. Vielleicht liegt hier der erste Anfang einer vikariierenden Neubildung von Milzgewebe in der Leber vor.

Ich konnte übrigens die Ergebnisse der Versuche der genannten Autoren an splenektomierten Ratten nachprüfen und bestätigen, und möchte darauf aufmerksam machen, dass man noch besser als im Schnitt an Abstrichpräparaten von der Leber splenektomierter Ratten die Erythrophagyzytose der Kupfer'schen Sternzellen sehen kann, die sich nach dieser Methode dargestellt ganz wie die Monozyten des Blutes repräsentieren. Es gelingt auch an Leberabstrichen normaler Tiere die Kupfer'schen Sternzellen als Monozyten darzustellen. Dass es sich dabei nicht um eingeschwemmte Monozyten des Blutes handeln kann, beweist die sehr grosse Zahl solcher Zellen in Leberabstrichen.

Offenbar übernehmen hauptsächlich die Sternzellen der Leber die vorbereitenden Funktionen der Milz für den endgültigen Erythrozytenabbau beim splenektomierten Tier.

Dass aber, entgegen der Theorie von Eppinger, die längere Zeit anhaltende Hemmung des Blutzerfalls nicht die Hauptursache der eintretenden Besserung sein kann, lehrt in unwiderleglicher Weise das eigenartige Verhalten des Blutes. In allen splenektomierten Fällen trat ausnahmslos eine sogenannte Blutkrise ein, wie sie in diesem Grade bisher noch in keinem Zustand beobachtet worden ist, nämlich eine

Ueberschwemmung des Blutes mit kernhaltigen Roten aller Art und mit Kernresten, sogenannten Jollykörper enthaltenden Erythrozyten. Die Zahl der kernhaltigen Roten nahm allmählich wieder ab, dagegen verschwanden die jollykörperhaltigen Erythrozyten niemals mehr aus dem Blut und waren ausnahmslos in sehr grossen Mengen bis zum Tode nachweisbar. Ihr erstes Auftreten wurde schon zwei Stunden nach der Splenektomie beobachtet. Diese alsbald nach Entfernung der Milz einsetzende Blutkrise gibt nun den Schlüssel zum Verständnis der günstigen Wirkung der Splenektomie bei der perniziösen Anämie. Sie beweist, dass die Entfernung dieses Organes einen ausserordentlich starken Reiz auf die Knochenmarkstätigkeit ausübt. Wenn auch allmählich die kernhaltigen Roten wieder an Zahl zurückgehen, so beweisen doch die zahlreichen jollykörperhaltigen Erythrozyten, unreife Erythroblasten, die sonst nur selten ausgeschwemmt werden, dass dauernd eine Beeinflussung der Erythropoese im Mark durch das Fehlen der Milz stattfindet.

Von Weinert und mir ist zuerst der Nachweis geführt worden, dass die Splenektomie regelmässig bei Mensch und Tier zu einer Beeinflussung der Erythropoese in dem Sinne führt, dass dauernd, mag eine gesunde oder kranke Milz exstirpiert werden, jollykörperhaltige Erythrozyten in den Kreislauf gelangen. Die Zahl derselben ist nach der Exstirpation kranker Milzen, wie es scheint, stets grösser, am allergrössten nach meinen Erfahrungen bei der perniziösen Anämie, weil hier das Mark von vornherein ein krankes mit Anspannung aller seiner Kräfte arbeitendes Organ ist.

Das trotzdem die Splenektomie nicht imstande ist, das Mark dauernd zu befähigen, normale Blutzellen zu liefern, kann nur daran liegen, dass die unbekannte Noxe, welche bei dieser Krankheit das Knochenmark schädigt, mit der Splenektomie nicht aus dem Körper beseitigt wird. Von G. Klemperer und mir war die Splenektomie bei der perniziösen Anämie inauguriert worden, indem wir von den interessanten in der Literatur mitgeteilten Fällen ausgingen, in denen man die Entstehung einer Polyzythämie nach Milzexstirpation beobachtet hatte. Dieselbe war nur zu erklären mit der Annahme, dass die Entfernung der Milz gelegentlich als Reiz zu erhöhter Tätigkeit für das Knochenmark, speziell seiner Erythroplastik, wirken kann. Wir hofften, dass in ähnlicher Weise bei der perniziösen Anämie durch diesen Eingriff ein günstiger Effekt ausgeübt werden könne. Die weitere Entwicklung der Tatsachen hat unsere Hypothese bestätigt. Es ist unzweifelhaft, dass die meist günstige Wirkung der Splenektomie bei der perniziösen Anämie nur zum kleinen Teil einer Hemmung des Blutkörperchenzerfalls zuzuschreiben ist, da derselbe, wie wir gesehen haben, alsbald wieder beginnt. Vielmehr ist die wesentlichste Wirkung der Splenektomie eine dauernde Reizwirkung auf das Knochenmark. Ebenso wie die Entfernung einer normalen oder kranken Milz nur bei einem kleinen Teil der Fälle eine so starke Reizwirkung auf das Mark ausübt, dass

eine Polyzythämie entsteht und regelmässig nur eine Störung der Erythropoese hervorruft, die sich in einer Ausschwemmung unreifer Jollyerythrozyten äussert, ist auch bei der perniziösen Anämie der knochenmarkreizende Effekt der Milzexstirpation je nach der Disposition dieses Organes ein verschiedener. Eine Erhöhung der erythroplastischen Tätigkeit trifft wohl meistens ein, doch ist der Grad der hierduch erzeugten Remission ein verschieden weitgehender.

Hämolytischer Ikterus und perniziöse Anämie erscheinen durch die Gemeinsamkeit eines führenden klinischen Symptoms, des gesteigerten Blutkörperchenzerfalls, als pathogenetisch nahe verwandte Krankheiten. Bei beiden Affektionen ist dieser gesteigerte Blutzerfall eine periodisch exazerbierende und remittierende Erscheinung. Es fragt sich nun, in welchem Zusammenhang der Blutzerfall und die Anämie miteinander stehen. Hier sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Entweder ist der Blutkörperchenzerfall das Primäre und die Anämie lediglich eine Folge vermehrten Bluntunterganges und mangelnder Regeneration im Knochenmark. Oder aber es ist im Knochenmark der Ursprung des Leidens zu suchen. Das Mark produziert Blutzellen von minderwertiger Konstitution, die den normalen blutzerstörenden Funktionen der Milz leichter und schneller anheimfallen, als gesunde Blutzellen.

Im letzteren Falle wäre das Mark der primäre Sitz des Leidens, im ersteren die Milz. Also entweder eine Anomalie der Blutbildung oder eine Anomalie der Blutzerstörung wäre die Grundlage des Leidens. Drittens aber wäre es auch denkbar, dass die unbekannte Noxe gleichzeitig Blutbildung und Blutzerstörung in ungünstigem Sinne beeinflusst.

Bei der perniziösen Anämie haben wir zweifellos stark gesteigerte Blutzerstörung und eine schwere Beeinträchtigung der Blutbildung im Mark. Wäre die Blutzerstörung das Primäre, so würde eine Behinderung derselben durch Entfernung der Milz das Leiden heilen. Das ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall. Zwar folgt der Splenektomie zunächst ein Aufhören des vermehrten Blutzerfalls und eine Anregung der Blutbildung im Knochenmark. Es handelt sich aber hier nur um eine vorübergehende Erscheinung. Es tritt alsbald wieder eine Rückkehr zur pathologischen Blutbildung im Knochenmark auf und auch ein gesteigerter Blutkörperchenzerfall tritt wieder ein, wenn andere Organe vikariierend die Milzfunktion übernommen haben.

Die bessere Blutbildung im Mark nach der Splenektomie ist nicht etwa so zu verstehen, dass nach Fortfall der gesteigerten Blutzerstörung nunmehr das Mark nicht mehr zu überstürzt zu arbeiten braucht und Zeit hat, normale Blutzellen zu bilden. Vielmehr spricht der Blutbefund nach der Splenektomie gerade für eine überstürzte auf Knochenmarkreizung zurückzuführende Hämopoese, die auf dem Fortfall der die Erythroplastik des Knochenmarks regulierenden Milzfunktion beruht. Diese Anregung der Knochenmarkstätigkeit kann so weit gehen, dass

gelegentlich eine annähernd normale Blutbildung für lange Zeit zustande kommt. Niemals aber vermag die Splenektomie dauernd eine normale Knochenmarkstätigkeit wieder herbeizuführen. Daraus geht hervor, dass die Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie keine irgendwie ausschlaggebende oder gar primäre Rolle spielt. Der Fortfall ihrer Funktion vermag nicht dauernd den gesteigerten Blutkörperchenzerfall hintenan zu halten und die Blutbildung im Mark zu einem normalen Regenerationstypus zurückzuführen. Hieraus folgt demnach, dass die unbekannte Noxe der perniziösen Anämie primär das Knochenmark schädigt und das ganze klinische Bild auf den pathologischen Regenerationstypus des Knochenmarkes zurückgeführt werden muss.

Ganz anders liegen die Dinge beim hämolytischen Ikterus. Bei dieser Krankheit funktioniert allerdings das Knochenmark auch nicht normal, indem es nur imstande ist, Erythrozyten von minderwertiger Konstitution, mit herabgesetzter Resistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen zu bilden, eine Eigenschaft, die wohl auf einer abnormen Beschaffenheit der Lipoidhülle beruht. Meist ist sogar diese abnorme Konstitution der Erythrozyten angeboren. Die Splenektomie beim hämolytischen Ikterus führt aber zu einem dauernden Aufhören des gesteigerten Blutzerfalles. Die Exazerbationen des Leidens treten nicht mehr auf, die Anämie verschwindet für immer, obwohl die herabgesetzte Resistenz der Erythrozyten durch die Splenektomie nicht immer beseitigt wird. Beim hämolytischen Ikterus spielt also die Milz eine wesentlichen und ausschlaggebende Rolle. Die periodisch auftretenden Zustände vermehrten Blutzerfalles müssen in einer gestörten Funktion, in einer periodisch auftretenden Anomalie der Milz ihren Grund haben. Hierfür sprechen besonders zwei Tatsachen. Erstens gibt es auch Fälle von hämolytischem Ikterus ohne herabgesetzte Erythrozytenresistenz, in welchem von einer Anomalie der Blutbildung im Knochenmark überhaupt nicht die Rede sein kann. Zweitens wird behauptet, dass in den Fällen von erworbenem hämolytischem Ikterus die Resistenz der Erythrozyten nach der Splenektomie dauernd normal wird, wofür ich aus meiner eigenen Erfahrung über einen beweisenden Fall verfüge.

Beim hämolytischen Ikterus spielt also zweifellos die Milz eine primäre auslösende Rolle. Bei der angeborenen Form sind vielleicht die gesteigerte hämolytische Fähigkeit der Milz und die herabgesetzte Erythrozytenresistenz Koeffekte der unbekannten Noxe.

Bei der perniziösen Anämie spielt dagegen die Milz nur eine sekundäre Rolle. Sie zerstört deshalb in gesteigertem Masse rote Blutzellen, weil ihr ein minderwertiges auf primäre abnorm Knochenmarkstätigkeit zurückzuführendes Zellenmaterial zufliesst. Daher kann auch ihre Entfernung niemals einen nachhaltigen Einfluss auf den tödlichen Ver-

lauf des Leidens ausüben, sondern ebenso wie andere Reizmittel, Arsen, Bluttransfusion, Thorium X nur eine vorübergehende Remission hervorrufen.

Der feinere Mechanismus des Blutzerfalls in der Milz ist bisher noch keineswegs genügend untersucht. Man nimmt allgemein an, dass die Zerstörung der Erythrozyten lediglich im Innern der Milzpulpazellen stattfindet. Es ist aber im höchsten Masse auffällig, dass die Zahl der blutkörperhaltigen Zellen in der Milz eine recht geringe ist, und speziell bei der Biermer'schen Anämie ist dieselbe, wie mir zahlreiche Untersuchungen an den 15 exstirpierten Milzen und an einem grossen Leichenmaterial gezeigt haben, keineswegs vermehrt. Auf Grund weiterer Untersuchungen an tierischen normalen Milzen und den Milzen von Menschen, die an den verschiedensten Krankheiten gestorben waren, glaube ich, dass es auch eine extrazelluläre Zerstörung der Erythrozyten in der Milz gibt, die man aber nur an Zupfpräparaten in physiologischer Kochsalzlösung in möglichst frischem sehr schonend behandeltem Material feststellen kann. Man sieht in derartigen Präparaten zwischen den verschiedenen Formen zelliger Elemente massenhaft Gebilde, die ich zusammenfassend als „Milzdetritus“ bezeichnen möchte. Es sind runde Körperchen, deren Grösse zwischen der von kleinen Mikrozyten des anämischen Blutes bis zu der von eben noch sichtbaren feinsten Körnchen von Kokkengrösse schwankt. Die grössten derselben haben zum Teil noch eine deutliche Delle, zum Teil gleichen sie ausgelaugten Blutkörperchenschatten. Manche von ihnen sind fast farblos wie Leukozytenprotoplasma, andere auffallend glänzend, manche auch noch mehr oder weniger deutlich gelb im Tone der Erythrozyten gefärbt. Letztere verschwinden bei Essigsäurezusatz. Von diesen noch mehr oder weniger deutlich im Hämoglobintone gefärbten Gebilden bis zu den schattenartigen findet man alle Uebergänge. [Siehe Tafel V, Fig. 1 (vom Menschen) und 2 (von der Ratte.)] Ich glaube, dass diese von mir soeben beschriebenen Elemente, wenigstens zum Teil, die Produkte einer extrazellulären Erythrozytenzerstörung sind, zum andern Teil vom Zerfall von Leukozyten herrühren. Im Milzvenenblut einiger frisch exstirpierter Milzen von perniziöser Anämie habe ich diese Gebilde in recht erheblichen Mengen gefunden. Sie unterscheiden sich in solchen Präparaten durch ihren blauen Farbenton deutlich von den rotgefärbten Blutplättchen. Auch in den Milzen von frisch getöteten Tieren und menschlichen von anderen Krankheiten herrührenden Milzen konnte ich diese Elemente, ebenso wie im frischen Milzpunktat, wenn auch nicht in so erheblichen Mengen, färberisch nachweisen. Ich glaube durch diese Untersuchungen die Existenz einer extrazellulären Erythrozytenzerstörung in der Milz wahrscheinlich gemacht zu haben. Es wurde dann ferner die Resistenz der gewaschenen Erythrozyten des Milzvenenblutes gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen untersucht. Dieselbe entsprach in allen Fällen der des peripheren Blutes, im Gegensgtz zu den Feststellungen von Robertson, der bei 6 Fällen eine verminderte Resistenz derselben gegenüber NaCl-

Lösungen nachgewiesen haben will. Ferner wurde der Gehalt des Serums des Milzvenenblutes auf gelösten Blutfarbstoff bezw. Blutfarbstoffderivate untersucht, gleichfalls ausnahmslos mit negativem Resultat.

Die histologische Untersuchung auf Schnitten ergab in allen Fällen eine Verkleinerung der Follikel und eine Hyperplasie der Pulpa. Letztere war mit Erythrozyten prall gefüllt. Die von Eppinger beschriebenen hyalinen Verdickungen der kleinen Follikel- und Pulpaarterien wurden in den meisten Fällen gefunden, aber nicht in allen. Dagegen fand ich sie oft auch in den Milzen von allen möglichen anderen Krankheiten, wie es neuerdings auch Herxheimer beschrieben hat, kann also die von Eppinger ihnen zugesprochene essentielle Bedeutung für das Zustandekommen des vermehrten Blutzerfalls in der Pulpa nicht für erwiesen halten; es sind zweifellos nur Nebenbefunde, die mit dem Krankheitsprozess nichts Direktes zu tun haben.

Im übrigen ergibt die Untersuchung auf Schnitt- wie auf Abstrichpräparaten, dass in allen Fällen eine myeloide Metaplasie der Pulpa stattgefunden hatte. Die Zahl der kernhaltigen Roten war auch eine ziemlich grosse. Auf Schnittpräparaten lagen sie meistens in mehreren Exemplaren zusammen. Neutrophile und eosinophile Myelozyten waren gewöhnlich nur in vereinzelten Exemplaren vorhanden, sehr zahlreich dagegen waren in allen Fällen Elemente, die man als Myeloblasten oder Lymphoidozyten ansprechen musste. Auffällig wenig zahlreich vertreten waren blutkörperchenhaltige Zellen. In keinem Falle gelang es durch Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung Hämolysine aus der Milz zu extrahieren.

Auf Anregung von Herrn Geheimrat Lubarsch, dem es aufgefallen war, dass die Hämosiderinreaktion in den Milzen von perniziösen Anämien weit schwächer ausfällt, als in den Milzen von Individuen, die an anderen anämisierenden Krankheiten gestorben sind, habe ich noch nachträglich in den Milzen von 6 meiner Fälle die Hämosiderinreaktion ausgeführt. Das zuerst von Herrn Geheimrat Lubarsch beobachtete auffällig schwache Ausfallen der Hämosiderinreaktion in der Milz der perniziösen Anämie kann ich auf Grund dieser Untersuchungen bestätigen. Dieser Befund ist ausserordentlich merkwürdig und interessant; er beweist jedenfalls, dass die Erythrozytenzerstörung in der Milz bei der perniziösen Anämie anders verläuft, wie bei sonstigen Erkrankungen, und dass der Abbau des Blutfarbstoffs bis zu den die Hämosiderinreaktinn gebenden Produkten nur in sehr geringem Grade erfolgt. Vielleicht ist dieser Befund so zu erklären, dass der Milz bei der perniziösen Anämie ein solches Uebermass von zerstörungsreifen Erythrozyten zufliesst, dass sie nicht imstande ist, das ganze Material in der gewöhnlichen Weise zu verarbeiten. Das ist wohl auch der Grund dafür, dass man auch in Lymphknoten und Knochenmark bei der perniziösen Anämie immer sehr viel blutpigmenthaltige Zellen findet.

Die Untersuchung des Knochenmarkes ergab in Fall 1 auffällig viel Plasmazellen, ein Befund, den ich im Mark splenektomierter Ratten

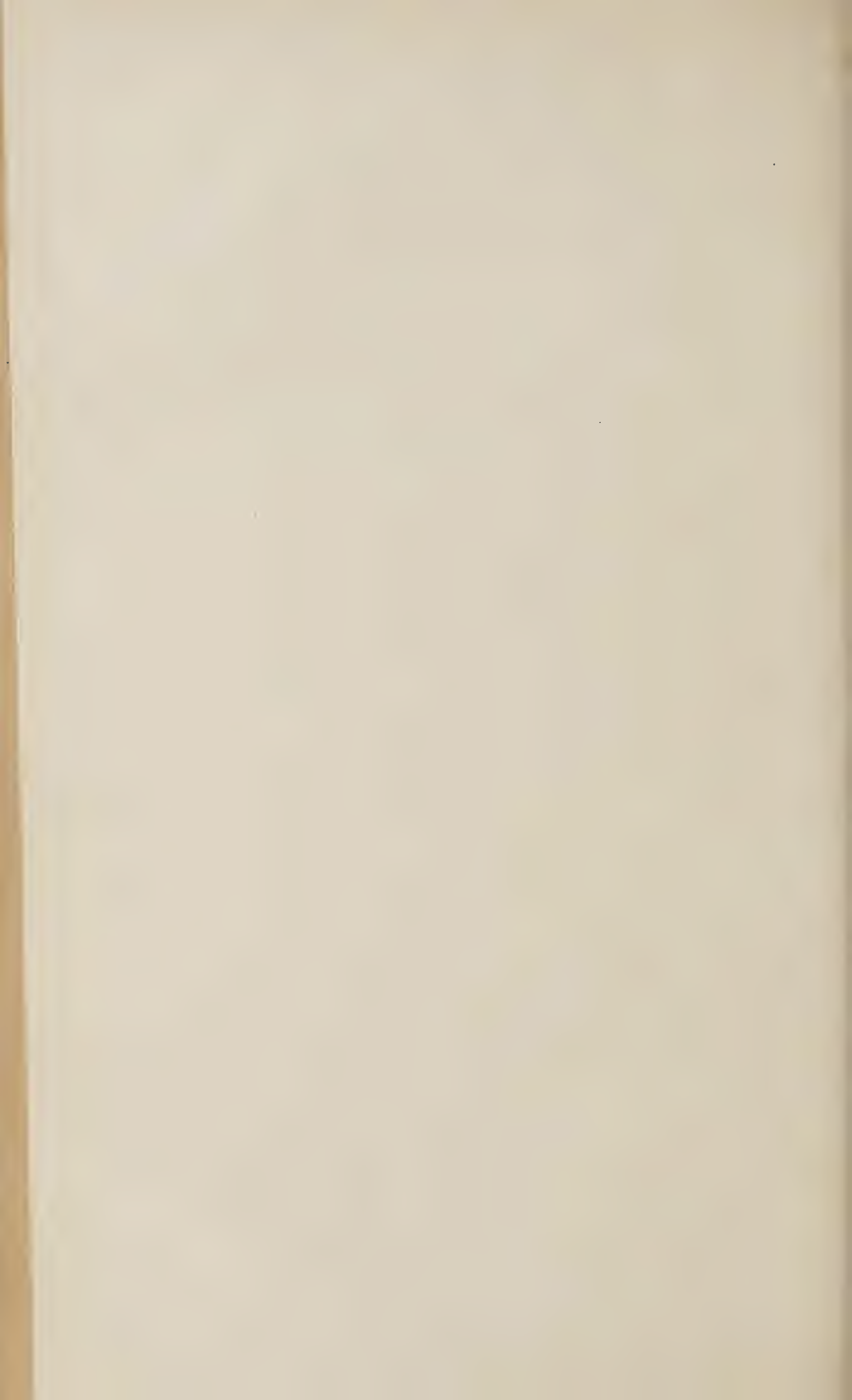
sehr häufig erheben konnte, bei den andern splenektomierten menschlichen perniziösen Anämien aber nicht. Ferner war der Reichtum an blutkörperchen- und pigmenthaltigen Zellen im Mark und dem Lymphknoten der Fälle 1, 7 und 10 sehr auffällig.

Auf Grund der Endresultate der Splenektomie in 15 Fällen von perniziöser Anämie kann jetzt mit aller Bestimmtheit behauptet werden, dass die Exstirpation der Milz keine essentielle Therapie dieser Krankheit ist. Die Rolle der Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie ist eine durchaus sekundäre und unwesentliche. Als wichtigstes blutzerstörendes Organ ist sie natürlich nicht ohne Einfluss auf das Zustandekommen der Anämie; ihre Entfernung verzögert den Blutzerfall und kann insofern für kurze Zeit eine kleine Blutverbesserung bewirken. Aber einmal treten sehr bald, wie wir gesehen haben, andere Organe vikariierend für die Milz ein und es kommt doch wieder zu einem gesteigerten Blutzerfall, zweitens aber kommt es eben in erster Linie durch die krankhaft veränderte Art der Blutbildung im Knochenmark zu dem ganzen Krankheitsbild. Der vermehrte Blutzerfall ist nur eine Folge gestörter Blutbildung. Allerdings kann auch letztere durch die Entfernung der Milz in günstigem Sinne beeinflusst werden, aber immer nur für kurze Zeit. Wir haben diese Beeinflussung der Blutbildung durch die Splenektomie zurückgeführt auf eine Reizwirkung auf das Knochenmark und haben gesehen, dass nach den Feststellungen von Weinert und Hirschfeld die Exstirpation jeder Milz, einer gesunden und einer kranken, auf die Hämatopoese im Knochenmark einwirkt. In seltenen Fällen ist dieselbe so stark, dass es zu einer dauernden Mehrleistung der Hämopoese, zu einer Polyzythämie kommt, gewöhnlich aber äussert sich diese Einwirkung nur in einer dauernden Ausschwemmung jollykörperhaltiger Erythrozyten in vereinzelten Exemplaren. Auf denselben Mechanismus ist nun auch die oft günstige Wirkung der Splenektomie bei der perniziösen Anämie zurückzuführen, es kommt zu einer Einwirkung auf das Knochenmark, die so stark ist, dass auf diese Weise Remissionen von längerer Dauer zustande kommen können.

Die Splenektomie bei der perniziösen Anämie ist also ebenso eine symptomatische Therapie, wie alle anderen bisher angewandten Methoden, die Arsentherapie, die Thorium X-Behandlung usw., die auch nur als Stimulantien für das Knochenmark wirken und es vorübergehend zu erhöhter Tätigkeit veranlassen.

Deshalb wird auch nach meiner Meinung die Splenektomie einen dauernden Platz in der Behandlung der perniziösen Anämie behaupten, solange wir noch keine wirklich kausale Therapie gefunden haben. Es ist ja durch unsere Beobachtungen und die anderer Autoren erwiesen, dass die Splenektomie noch einen sich über längere Zeit erstreckenden günstigen Einfluss haben kann, wenn andere Behandlungsmethoden ver-





sagen. Man wird sie daher als ultimum refugium in allen denjenigen Fällen versuchen, in denen Arsen, Thorium X und Bluttransfusionen ohne Erfolg gewesen sind. Man soll aber mit den Eingriff nicht zu lange warten, da die Aussichten desto schlechter sind, je vorgeschrittener das Leiden ist und dann die Gefahr besteht, dass der operative Eingriff als solcher von dem geschwächten Organismus nicht mehr vertragen wird.

Literaturverzeichnis.

Coleman and Hartwell, Splenectomy for pernicious anemia. Med. record. 27. 6. 1914. — v. Decastello, Splenektomie bei perniziöser Anämie. Ges. d. Aerzte in Wien. 30. 5. 1913. — Eppinger, Zur Pathologie der Milz. Ges. f. innere Med. 15. 5. 1913. — Eppinger, Zur Pathologie der Milzfunktion. Berliner klin. Wochenschrift 1913. Nr. 33, 34 u. 62. — Eppinger und Ranzi, Ueber Splenektomie bei Blutkrankheiten. Grenzg. Bd. 27. — Flörike, Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. 43. Kongr. d. deutschen Ges. f. Chir. Berliner klin. Wochenschr. 1914. S. 1104. — Frangenheim, Ueber Splenektomie. Allg. ärztl. Verein Cöln. 22.6. 1914. Münchener med. Wochenschr. 1914. S. 1760. — Guleke, Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. 43. Kongr. d. deutschen Ges. f. Chir. Berliner klin. Wochenschr. 1914. S 1104. — Hansing, Demonstration eines Blutpräparates mit zahlreichen Jollykörpern nach Milzextirpation bei perniziöser Anämie. Biolog. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg. 26. 4. 1914. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 30. — Harpole and Fox, Case of pernicious anemia treated by splenectomy; marked improvement. Surg., Gyn. and Obstet. 1914. No. 2. — Huber, Ueber den Einfluss der Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Berliner med. Ges. 22. 10. 1913. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 47. — Jenckel, Splenektomie bei perniziöser Anämie. 43. Kongr. d. deutschen Ges. f. Chir. Berliner klin. Wochenschr. 1914. S. 1104. — v. Jagic. Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Wiener klin. Wochenschr. 1914. Nr. 48. — Klemperer und H. Hirschfeld, Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Therapie d. Geg. 1913. Nr. 19. — Lee and Robertson, Unmittelbare Resultate der Splenektomie bei perniziöser Anämie. Journ. am. med. assoc. 1915. Vol. 65. No. 3. — Kohan, Ueber die Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Fol. haem. Bd. 19. Archiv. — Mosse, Zur Lehre von den Krankheiten mit gesteigerter Hämolyse. a. Pigmentzirrhose, b. Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 45. — R. Mühsam, Die Blutkrankheiten und ihre chirurgische Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 8. — Port, Beitrag zur Behandlung der perniziösen Anämie durch Milzexstirpation. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 12. — Ranzi, Demonstration dreier Fälle von perniziöser Anämie mit Milzexstirpation. Wiener Ges. für inn. Med. 27. 11. 1913. — Robertson, A study of the haemolytic activity of the spleen in pernicious anaemia. Arch. of intern. med. 1915. Vol. 16. — Römer, Ueber Milzexstirpation bei Icterus haemolyticus und perniziöser Anämie. Aerztl. Verein Hamburg. 17. 2. 1914. Münchener med. Wochenschr. 1914. S. 501 u. 1705. — Türk, Die Bedeutung der Milz bei anämischen Zuständen in Bezug auf Pathogenese und Therapie. Verein f. innere Med. u. Berliner Ges. f. Chir. 12. 1. 1914. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 8.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V.

Fig. 1. In physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Milzzellen mit Zerfallsprodukten der Erythrozyten (Menschliche Milz, Sektionsmaterial einer Apoplexie).

Fig. 2. Frische Rattenmilz, in physiologischer Kochsalzlösung zerzupft, mit den gleichen Zerfallsprodukten.

XI.

Aus der I. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Die Ausfallsbedingungen der Urate in tierischen Flüssigkeiten.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Rudolf Kohler.**

(Mit 2 Kurven im Text.)

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich auf verschiedenen Wegen nachgewiesen, dass es sich bei den überkonzentrierten wässrigen Lösungen von Natriumurat nicht um kolloidale, sondern um echte übersättigte Lösungen handelt. Ich habe ferner gezeigt, dass diese Lösungen tatsächlich alle Charakteristika der Uebersättigung aufweisen, dass sie deutlich eine metastabile und eine labile Konzentrationszone besitzen, dass sich im metastabilen Gebiet die Uebersättigung durch Impfung aufheben lässt und dass dabei die Geschwindigkeit des Ausfalles von der Menge des zugefügten Bodenkörpers abhängt und dem Quadrat des Uebersättigungsgrades proportional ist. Auffällig war die enorm langsame Auskristallisationsgeschwindigkeit, die ich damals auf die Wirkung minimaler Mengen kolloidal gelösten Salzes zurückführte. Heute bin ich der Ansicht, dass sie eine spezifische Eigenschaft des Urats ist, da ich bei weiteren Untersuchungen nie Kolloidspuren entdecken konnte.

Wie aus den weiter unten aufgeführten Versuchen hervorgeht, zeigt das Kalium- und Ammoniumurat in Lösung genau die gleichen Eigenschaften wie das Natriumsalz.

Für den Ausfall der harnsauren Salze im Tierkörper kommt, solange keine besonderen Verhältnisse obwalten (z. B. Gegenwart von Bodenkörper in Gestalt von Harnsediment oder Harnsteinen), nur das labile Konzentrationsgebiet in Frage, während sie im metastabilen Konzentrationsbereich in Lösung gehalten werden. Es ist deshalb notwendig, die Grenze zwischen der metastabilen Zone und dem labilen Bereich für die drei Salze in allen vorkommenden Fällen zu bestimmen. Wenn die Grenze auch keine ganz scharfe ist, so gelangt man doch zu Werten, die für die praktische Anwendung genügend umgrenzt sind. Diese Grenzwerte allein sind für den Spontanausfall im Körper massgebend und nicht die Löslichkeitswerte, wie bisher fast durchweg irrtümlich angenommen wurde.

1) Diese Zeitschr. Bd. 78. H. 3 u. 4. S. 1ff.

Den Grenzwert möchte ich „Uebersättigungsgrenze“ nennen, da darüber hinaus eine dauernde Uebersättigung nicht möglich ist. Sie kann absolut in Gramm pro Liter angegeben werden — „absolute Uebersättigungsgrenze“ — oder in Beziehung zur Löslichkeit. Diese „relative Uebersättigungsgrenze“ stellt dann den Faktor

$$\frac{\text{absolute Uebersättigungsgrenze}}{\text{Löslichkeit}}$$

dar. Ferner schlage ich aus praktischen Gründen vor, unter Uebersättigungsgrad“ den Faktor

$$\frac{\text{tatsächlicher Gehalt der Lösung}}{\text{Löslichkeit}}$$

zu verstehen.

Da zur Beurteilung der relativen Grenzwerte der Urate die Löslichkeitswerte unter denselben Bedingungen bekannt sein müssen, habe ich diese, soweit sie noch nicht bestimmt waren, für alle fraglichen Fälle ermittelt, das heisst unter Berücksichtigung der variablen Konzentration und Zusammensetzung des Harns. Eine erhebliche Vereinfachung und Erleichterung ist dadurch gegeben, dass die Löslichkeit der Urate in dem fraglichen Rahmen fast ausschliesslich durch die Konzentration der gleichen Kationen beeinflusst wird. Sehr erschwert dagegen wurde die Untersuchung durch die schon von Gudzent beobachtete Tatsache, dass die Urate zunächst eine relativ hohe Löslichkeit zeigen, welche mit der Schüttelzeit abnimmt. Und zwar tritt diese Erscheinung in Salzlösungen in bedeutend höherem Masse auf als in reinem Wasser, so dass die Gudzent'sche Erklärung des Bestehens zweier Reihen von Salzen der Harnsäure, der Laktam- und Laktimform nicht genügt. Besonders beim Ammoniumurat ist der Anfangswert dazu ein viel zu hoher. Bei der Annahme einer reinen Laktamform berechnet sich die Löslichkeit des Ammoniumurats in 0,1 proz. Ammoniumchloridlösung zu 0,21 g pro Liter, während mein experimentell gefundener Wert 0,29 g pro Liter beträgt. Auch bleibt oft der Wert konstant, ehe der errechnete Sättigungswert erreicht ist. Manche Charakteristika der Uebersättigung finden sich hier wieder, ohne dass ich imstande wäre zu erklären, wie diese bei der einfachen Auflösung eines Salzes zustande kommen sollte[1]).

In folgender Tabelle sind neben den berechneten Werten die experimentell gefundenen in zwei Kolonnen angegeben. Die erste enthält die anfängliche Löslichkeit (nach etwa $^3/_4$ Stunden Schüttelzeit), die zweite die späteren Werte (nach etwa 3 Tagen, bei noch längerer Schüttelzeit konnte eine Zersetzung der Ammoniumuratlösung nicht mit Sicherheit vermieden werden).

Es sind jeweilig die Grenzen angegeben, zwischen denen bei mehreren ganz gleichartigen Versuchen die Löslichkeit schwankte. Die niedersten Werte kommen naturgemäs den berechneten am nächsten, da

1) Näheres siehe Kohler, Das chemische Gleichgewicht im menschlichen Harn. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 1919.

sie der Gleichgewichtseinstellung am nächsten liegen. Wegen der grossen Schwankungen wurde den nachherigen Angaben des relativen Uebersättigungsgrenzwertes immer der berechnete Löslichkeitswert zu Grunde gelegt.

Tabelle 1 (Versuchstemperatur 37 °).

Substanz	Gelöst in	Löslichkeit in Gramm pro Liter		
		berechnet	gefunden	
			zu Beginn	nach 3 Tagen
Natriumurat	Wasser	—	1,6	1,3
	0,5 proz. NaCl-Lösung	0,17	—	—
	1,0 „ „ „	0,13	0,15	0,12
	2,0 „ „ „	0,10	—	—
Ammoniumurat . . .	Wasser	—	—	0,54*)
	0,05 proz. NH_4Cl-Lösung	0,17	0,36—0,21	0,29—0,17
	0,1 „ „ „	0,10	0,29—0,21	0,21—0,11
	0,2 „ „ „	0,064	0,19—0,15	0,13—0,11
Kaliumurat	Wasser	—	—	2,48*)
	0,25 proz. KCl-Lösung	0,93	1,6	1,2

*) Nach Gudzent, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 60. H. 1. S. 66.

Die Berechnung lässt sich am einfachsten folgendermassen vornehmen. Als Beispiel möge der Fall Natriumurat in 1 proz. NaCl-Lösung dienen:

Für das Natriumurat in wässriger Lösung gilt nach dem Massenwirkungsgesetz die Gleichung $K \cdot NaU$[1]) $= \overset{+}{Na} \cdot \overline{U}$. Ist die Lösung gesättigt, so ist

$$K\,(1-\alpha)\;m = (\alpha\,m)^2$$

worin m die Löslichkeit, α der dazu gehörige Dissoziationsgrad und K eine Konstante bedeutet. Der Ausdruck $(1-\alpha)$ m stellt also den undissoziierten, $(\alpha\,m)^2$ das Produkt aus den durch Dissoziation entstandenen Ionen dar. Nach dem Gesetz von der Konstanz des undissoziierten Anteils muss $(1-\alpha)$ m stets gleich bleiben, folglich auch die rechte Seite der Gleichung $(\alpha\,m)^2$, das sogenannte Löslichkeitsprodukt. Treten nun durch das NaCl weitere Na-Ionen zur Lösung hinzu, so wird das neue Produkt zwischen den insgesamt anwesenden Na-Ionen und den U-Ionen wieder den Betrag $(\alpha\,m)^2$ ausmachen müssen. Die Menge der Ionen, die durch das NaCl in die Lösung kommen, mögen mit a bezeichnet werden. Sie ist gegeben durch die Menge des zugefügten Kochsalzes multipliziert mit dem Dissoziationsgrad bei dieser Konzentration der Salzlösung. Die aus dem Urat stammende Na-Ionenmenge sei mit x bezeichnet. Sie muss natürlich ebenso gross sein wie die Menge der freien U-Ionen, die also auch $= x$ ist. Die Gesamtmenge der Na-Ionen in der Lösung ist also gleich $a + x$. Diese muss multipliziert mit den U-Ionen (x) den Wert $(\alpha\,m)^2$ ergeben. Demnach muss

$$(a + x)\;x = (\alpha\,m)^2 \text{ sein,}$$

$$\text{also } x^2 + a\,x = (\alpha\,m)^2.$$

1) U = Harnsäureanion $C_5H_3N_4O_3$.

Da die Löslichkeit des Urats in Wasser m, der dazu gehörige Dissoziationsgrad α und a bekannte Grössen sind, kann x berechnet werden.

$$x = -\frac{a}{2} + \sqrt{\frac{a^2}{4} + \alpha m}$$

x berechnet also die Konzentration der freien U-Ionen des Urats und damit auch den dissoziierten Anteil desselben. Dieser braucht also nur zu dem immer gleichbleibenden undissoziierten Anteil $(1 - \alpha)$ m addiert zu werden, um die gelöste Uratmenge zu erhalten.

Zur Festlegung des Uebersättigungsgrenzwertes wurden ähnlich wie oben übersättigte Uratlösungen hergestellt, teils durch Lösen des Urats bei höherer Temperatur, teils durch Auflösen von Harnsäure in Natronlauge. Die Stammlösungen wurden dann gegebenen Falls mit den entsprechenden Zusätzen (z. B. Natriumchlorid) versehen und stufenweise verdünnt in Kölbchen im Thermostaten rotiert. Als Grenzwerte wurden diejenigen angenommen, bei denen in 1—2 Tagen gerade noch keine oder wenigstens keine nennenswerte Abnahme des Urats in der Lösung erfolgte.

Wie frühere Versuche beweisen zeigt das Natriumurat in rein wässriger Lösung bei 37° einen absoluten Grenzwert von **3,3 g** pro Liter, somit einen relativen von 2,5. Das heisst also bei 37° liess sich noch eine 2,5fach übersättigte Lösung herstellen, die keinen Spontanausfall zeigte. Bei weiter gesteigerter Konzentration tritt dieser jedoch ein.

Entsprechende Versuche mit rein wässrigen Kalium- und Ammoniumuratlösungen sind in folgender Tabelle angegeben. Sie zeigt zugleich, dass auch hier eine Bodenkörperwirkung im oben geschilderten Sinne vorhanden ist.

Beim Kaliumurat habe ich nach dieser Richtung hin ein kristallinisches mit einem mikroskopisch rein amorph aussehenden Salz verglichen. Der scheinbar amorphe Bodenkörper hat eine nur wenig geringere Wirkung, was für eine kristallinische Umwandlung spricht.

Für das Kaliumurat ergibt sich eine absolute Uebersättigungsgrenze von **5,3 g** pro Liter, also eine relative von 2,2 für das Ammoniumurat, eine absolute von **1,4 g**, eine relative von ebenfalls 2,2.

Tabelle 2 (Versuchstemperatur 37°).

Salz	Uebersättigungsgrad	Hinzugefügter Bodenkörper	Gehalt der Lösung an Urat in Gramm pro Liter		
			sofort	nach 1 Tag	n. 2 Tagen
Kaliumurat . . .	4	—	10,8	10,07	5,06
Kaliumurat . . .	2	—	5,06	—	5,06
	2	0,5 g krist. KU	5,06	4,62	4,37
	2	1,0 „ „ „	5,06	4,46	4,05
	2	2,0 „ „ „	5,06	4,25	3,8
Kaliumurat . . .	2,2	—	5,34	—	5,24
	2,2	2,0 „ krist. KU	5,34	3,22	2,81
	2,2	2,0 „ amorph. „	5,34	3,73	3,22
Ammoniumurat	4	—	2,26	1,45	1,09
	2,2	—	1,38	1,32	1,28
	2	—	1,03	1,03	1,03

Demnach ergeben sich für die drei Salze nachstehende Werte für die Uebersättigungsgrenze in wässriger Lösung bei 37°.

Tabelle 3.

	Echte Löslichkeit in Gramm pro Liter	Absoluter Uebersättigungsgrenzwert	Relativer Uebersättigungsgrenzwert
Natriumurat	1,3 g	**3,3 g**	2,5 g
Kaliumurat	2,48 „	**5,3 „**	2,2 „
Ammoniumurat . . .	0,54 „	**1,4 „**	2.2 „

Die Urate lassen sich also 2—2,5 mal übersättigen.

In Natriumchloridlösung zeigt nun das Natriumurat das höchst auffällige Verhalten, dass die Uebersättigungsmöglichkeit eine verhältnismässig viel grössere ist wie in reinem Wasser, so dass der absolute Grenzwert etwa dem Wert für die echte Löslichkeit in Wasser entspricht. Die relativen Grenzwerte werden sehr hoch, da ja die eigentliche Löslichkeit sehr stark herabgesetzt ist durch die Na-Ionen des Kochsalzes.

Es fiel nun auf, dass die Grenze verschieden ausfiel, je nachdem, ob die Uratlösung durch Lösen bei höherer Temperatur (70°) gewonnen war, oder aber durch Auflösen von Harnsäure in Natronlauge. Und zwar lag sie im zweiten Falle höher. Beide Lösungen unterscheiden sich chemisch durch ihren Gehalt an freier Harnsäure. Die Auflösung von Urat in Wasser enthält ausser dem Urat nur Spuren von freier Harnsäure[1]). Im andern Fall wird in der Lösung zunächst so viel Urat gebildet, als dem Alkaligehalt entspricht, und dann sättigt sich die Lösung noch mit freier Harnsäure. Der Gehalt an Harnsäure ist also höher als im ersten Falle.

Zur weiteren Nachprüfung wurde eine bei 70° an Natriumurat gesättigte Lösung hergestellt, in zwei Teile geteilt und der eine Teil bei 45° mit reiner Harnsäure gesättigt. Dann entspricht dieser Teil der Lösung genau einer solchen, die bei 45° aus Natronlauge und Harnsäure bereitet ist, wobei die Menge der Natronlauge so gewählt wird, dass die Konzentration dieselbe ist. Diese beiden Teillösungen wurden auf den Grenzwert untersucht. Dabei zeigte sich, dass der mit Harnsäure gesättigte Teil ebenfalls erheblich höhere Werte gab. Wenn nun durch Zufügen einer Spur Natronlauge die Harnsäure gebunden wurde, sank die Grenze sofort wieder herab.

Alle diese eben beschriebenen Merkmale zeigen folgende in Tabellenform wiedergegebenen Versuche. Die letzten Kolumnen enthalten die bei jedem Versuch gewonnenen Grenzwerte.

1) Kohler, Zur Frage der Quadriurate. II. Mitteilg. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 72. H. 3—4. S. 169ff.

Tabelle 4.

Uebersättigungsgrenze in verschiedenartig bereiteten Natriumurat-Lösungen bei Gegenwart von 1 pCt. NaCl bei 37 °.

Bereitungsart der NaU-Lösung	Zusatz an NaCl pCt.	Gehalt der Lösung an Urat pro Liter				Echte Löslichkeit	Uebersättigungsgrenze	
		sofort	nach 1 Tag	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen		absolut	relativ
Bei 70 ° gesättigt	1	3,03	0,16	0,12	—		—	—
	1	1,6	1,28	1,01	—		unter 1,6	unt. 12,3
Harnsäure in NaOH gelöst	1	3,82	3,82	3,7	—	0,13	3,8	29,2
	1	1,84	1,84	1,84	—		—	—
Dies. Lösung, aber 3 Tropfen NaOH zugefügt	1	3,86	0,78	0,55	—		—	—
	1	1,88	1,88	1,88	—	0,13	1,9	14,6 (alk.)
Bei 70 ° gesättigt	1	3,4	0,16	0,14	—		—	—
	1	2,3	0,41	0,23	—		—	—
	1	1,7	0,87	0,58	—		—	—
	1	1,3	1,2	1,2	—	0,13	1,3	10,0
Dieselbe Lösung, ausserdem bei 45 ° mit reiner Harnsäure gesättigt	1	3,4	0,32	0,16	—		—	—
	1	2,3	2,3	2,3	—	0,13	2,3	17,7
	1	1,7	1,7	1,7	—		—	—
	1	1,1	1,1	1,1	—		—	—
Bei 70 ° gesättigt	1	3,1	0,23	0,14	—		—	—
	1	2,1	2,1	0,27	—		—	—
	1	1,6	1,6	0,6	—		—	—
	1	1,2	1,2	1,2	—	0,13	1,2	9,2
Dieselbe Lösung, ausserdem bei 45 ° mit Harnsäure gesättigt	1	3,1	2,9	0,16	—		—	—
	1	2,1	2,1	2,1	—	0,13	2,1	16,2
	1	1,5	1,5	1,5	—		—	—
	1	1,1	1,1	1,1	—		—	—
Bei 70 ° gesättigt und ausserdem bei 45 ° mit Harnsäure gesättigt	1	3,3	Ausfall	Ausfall	—		—	—
	1	2,2	2,2	2,2 (+ etw. NaOH)	Ausfall	0,13	2,2 bezw.	17
	1	1,6	1,6	1,6 (+ etw. NaOH)	1,6		1,6	12,3 (alk.)
	1	1,1	1,1	1,1 (+ etw. NaOH)	1,1		—	—

Demnach beträgt für Natriumurat in 1 proz. NaCl-Lösung bei 37 ° der absolute Grenzwert der Uebersättigung **1,3 g** pro Liter, der relative 10. Ist die Lösung gleichzeitig an freier Harnsäure gesättigt, so steigen die Werte auf **2,3—3,5 g** pro Liter bzw. 20—30.

Einmal ist an diesen Werten ihre Höhe äusserst auffällig. Man sollte meinen, dass ähnlich wie bei der echten Löslichkeit der Zustand dadurch nach oben begrenzt würde, dass der undissoziierte Anteil in der Lösung nicht über ein gewisses Mass anwachsen kann. Wäre das richtig, so gäbe die Berechnung bei Anwesenheit von 1 pCt. NaCl und bei Zugrundelegung des oben gefundenen absoluten Grenzwertes in Wasser = 3,5 g pro Liter, einen Wert von 0,64 g, während sich in Wirklichkeit 1,3 g in Lösung halten. Es muss demnach wider Erwarten in diesem Fall auch der undissoziierte Anteil in der Lösung grösser sein.

Die weitere Frage ist, worin die grössere Uebersättigungsmöglichkeit bei Gegenwart von freier Harnsäure begründet ist.

Schade[1]) hat in seinem Vortrag auf dem Kongress für innere Medizin 1914 die Mitteilung gemacht, dass die „Löslichhaltung" von der Azidität der Lösung abhinge, und bestätigt damit frühere Erfahrungen von Bechhold und Ziegler[2]) im Blutserum. Am grössten war sie bei einer H-Ionenkonzentration von 10^{-7}—$10^{-5,5}$. Man könnte also auch hier an eine Aenderung der Azidität durch die freie Harnsäure denken. Nun kann aber eine solche so gut wie nicht stattfinden. Eine rein wässrige Uratlösung reagiert freilich durch Hydrolyse schwach alkalisch und durch freie Harnsäure können dann die OH-Ionen gebunden werden. Bei Gegenwart von Kochsalz ist jedoch mit dem starken Rückgang der Ionisierung des Natriumurats auch ein solcher der Hydrolyse verbunden. Eine kochsalzhaltige Natriumuratlösung reagiert also neutral und da die Harnsäure wiederum bei Gegenwart von Urat fast undissoziiert ist, kann sie auch kaum eine Aenderung der Reaktion nach der sauren Seite hin bewirken. Damit wird diese Erklärung hinfällig. Es muss also angenommen werden, dass die Harnsäure selbst das Ausfallen des Urats hemmt.

Da der Na-Ionengehalt des Harns wie überhaupt seine Zusammensetzung erheblichen Schwankungen unterliegt, habe ich die Grenzwerte bei höherer und niederer Na-Ionenkonzentration untersucht. Die Ergebnisse enthält folgende Tabelle:

Tabelle 5.

Uebersättigungsgrenze in Natriumurat-Lösungen bei Gegenwart verschiedener Mengen von NaCl bei 37°.

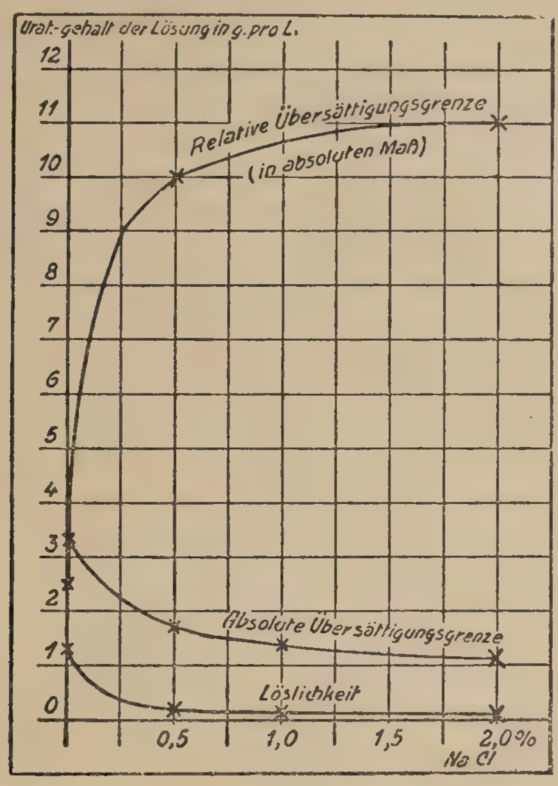
Bereitung der NaU-Lösung	Zusatz an NaCl pCt.	Gehalt der Lösung an Natriumurat in Gramm pro Liter			Löslichkeit	Uebersättigungsgrenze	
		sofort	nach 1 Tag	nach 2 Tagen		absolut	relativ
Bei 70° gesättigt	0,5	3,6	0,23	0,14		—	—
	0,5	2,5	0,32	0,23		—	—
	0,5	1,8	1,8	1,7	0,17	1,7	10,0
	0,5	1,2	1,1	1,1		—	—
Bei 70° gesättigt	2	3,5	0,14	0,14		—	—
	2	2,3	0,18	0,14		—	—
	2	1,7	1,3	0,32		—	—
	2	1,1	1,0	0,9	0,10	1,1	11,0

Trägt man die Werte für die Löslichkeit, sowie für die absolute und relative Uebersättigungsgrenze bei steigendem Na-Ionen-

1) Weitere Untersuchungen über kolloide Harnsäure. Verhandlg. d. 31. Kongr. f. innere Med. 1914.

2) Vorstudien über Gicht. Biochem. Zeitschr. Bd. 20. S. 183; Bd. 24. S. 146.

gehalt der Lösung in ein Koordinatensystem ein, so erhält man folgende Kurven:



Kurve 1.

Die Kurve für die absolute Uebersättigungsgrenze hat einen ganz ähnlichen Verlauf wie die der eigentlichen Löslichkeit, liegt aber höher. Es ist also etwa so, als ob wir es mit einer Substanz von entsprechend höherer Löslichkeit zu tun hätten.

Die relative Grenzkurve gibt natürlich ein umgekehrtes Bild. Besonders bemerkenswert ist ihr steiler Anstieg, der also zeigt, wie stark sich bei steigendem Kochsalzgehalt das Verhältnis zwischen absoluter Uebersättigungsgrenze und Löslichkeit zugunsten der ersteren verschiebt.

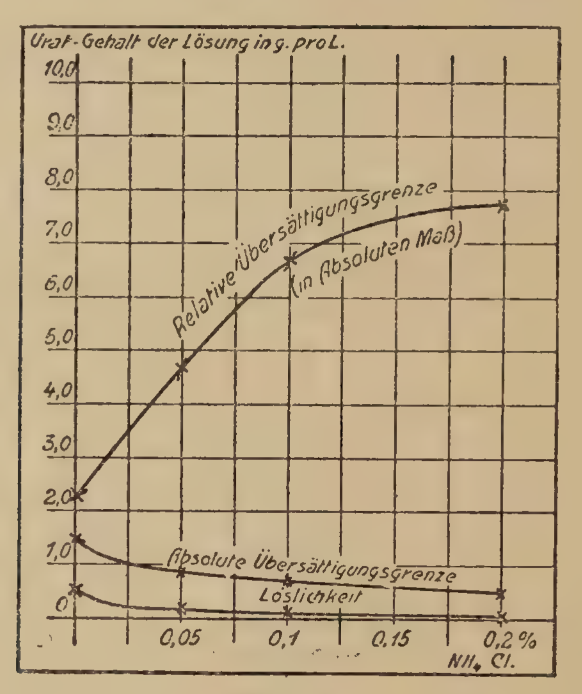
Für den physiologischen Bereich gewinnen wir so bei 37° das Resultat, dass **1,7** bis **1,1** im allgemeinen **1,3 g** pro Liter Natriumurat in Lösung gehalten werden können, demnach rund 10 mal mehr als den eigentlichen Löslichkeitswerten (0,17—0,10 g) entspricht. Bei Anwesenheit von freier Harnsäure steigen die Werte jedoch erheblich, bis auf 2,3, unter Umständen sogar bis auf 3,8 g pro Liter. Mit diesen Grössen muss also in den Gewebssäften, im Blut und im Harn gerechnet werden und nicht mit den eigentlichen Löslichkeitswerten, da hier überall die Bedingungen zur Entstehung übersättigter Lösungen gegeben sind.

Macht man dieselben Untersuchungen am Ammoniumurat, jedoch den Ammoniumgehalt des Harns berücksichtigend in nur 0,05, 0,1 und 0,2 proz. Ammoniumchloridlösungen, so kommt man zu denselben Ergebnissen. Sie seien in Tabellen- und Kurvenform hier wiedergegeben:

Tabelle 6.

Uebersättigungsgrenze in Ammoniumurat-Lösungen bei Gegenwart verschiedener Mengen von NH_4Cl bei 37°.

Bereitungsart der NH_4U-Lösung	Zusatz an NH_4Cl pCt.	Gehalt d. Lösung an Ammon.-Urat in Gramm pro Liter			Eigentl. Löslichkeit	Uebersättigungsgrenze	
		sofort	nach 1 Tag	nach 2 Tagen		absolut	relativ
Bei 70° gesättigt	0,05	1,5	0,48	0,41		—	—
	0,05	1,1	0,63	0,50		—	—
	0,05	0,8	0,75	0,75	0,17	0,8	4,7
	0,05	0,55	0,55	0,53		—	—
Bei 70° gesättigt	0,1	1,3	0,5	0,20		—	—
	0,1	0,67	0,67	0,67	0,10	0,67	6,7
	0,1	0,46	0,46	0,41		—	—
Bei 70° gesättigt	0,2	1,5	0,23	0,13		—	—
	0,2	1,1	0,38	0,21		—	—
	0,2	0,76	0,63	0,41		—	—
	0,2	0,50	0,46	0,41	0,064	0,5	7,8



Kurve 2.

Entsprechend dem geringeren Ammoniumionengehalt kommen wir bei den absoluten Werten mehr in den absteigenden, bei den relativen mehr in den ansteigenden Teil der Kurve.

Statt mit den Löslichkeitswerten von 0,17—0,064 haben wir also beim Ammoniumurat bei 37° mit den Grössen **0,8—0,5 g** pro Liter zu rechnen.

Das Kaliumurat kommt für den Ausfall aus an anderer Stelle[1]) erörterten Gründen nicht in Frage.

1) l. c. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 1919.

Der Uebersichtlichkeit halber gebe ich nochmals eine Zusammenstellung sämtlicher gefundenen Grenzwerte:

Tabelle 7.

Löslichkeit und Uebersättigungsgrenzen der Urate bei 37°.

Substanz	Gelöst in	Echte Löslichkeit in Gramm pro Liter	Absolute Uebersättigungsgrenze in Gramm pro Liter	Relative Uebersättigungsgrenze
Natriumurat	Wasser	1,30	**3,3**	2,5
	0,5 proz. NaCl-Lösung	0,17	**1,7**	10,0
	1 " " "	0,13	**1,3**	10,0
	2 " " "	0,10	**1,1**	11,0
Ammoniumurat . . .	Wasser	0,54	**1,4**	2,2
	0,05 proz. NH_4Cl-Lösung	0,17	**0,8**	4,7
	0,1 " " "	0,10	**0,67**	6,7
	0,2 " " "	0,064	**0,5**	7,8
Kaliumurat	Wasser	2,48	**5,3**	2,2

Für die Frage nach der Bildung des Sedimentum lateritium ist es von Wichtigkeit, die Uebersättigungsgrenzwerte des Urats auch für die Temperatur von 18° zu kennen. Zu diesem Zwecke wurde folgender Versuch angesetzt:

Eine bei 70° gesättigte Lösung von Natriumurat, die einen Gehalt von 3,5 g pro Liter hat, wird auf mehrere Kölbchen verteilt, in steigendem Masse verdünnt und 1 pCt. Kochsalz zugesetzt. Die Kölbchen bleiben bei 18° stehen. Es wird der Ausfall beobachtet und festgestellt, bei welcher Verdünnung sich auch nach zwei Tagen gerade kein Bodenkörper mehr gebildet hat.

Die folgende Tabelle gibt die nötigen Einzelheiten und zeigt das Resultat. Die Stärke des Ausfalles ist ähnlich wie bei Bechhold und Ziegler durch die Zahl der Pluszeichen angedeutet.

Tabelle 8.

Verhalten des Natriumurats in übersättigter Lösung mit 1 pCt. NaCl-Gehalt bei 18°.

Feststellung der Uebersättigungsgrenze.

Lösung gemischt aus			Gehalt der fertigen Lösung an Natriumurat pro Liter	Bodenkörper nach			
bei 70° gesättigter Natriumurat-Lösung	Wasser	4 proz. NaCl-Lösung		2 Std.	6 Std.	15 bezw. 24 Std.	48 Std.
75	—	25	2,7	++	+++	++++	++++
50	25	25	1,8	+	+++	++++	++++
25	50	25	0,9	—	—	+++	+++
12,5	62,5	25	0,45	—	—	—	—
6	69	25	0,2	—	—	—	—

Bei 18° liegt also die Uebersättigungsgrenze für das Natriumurat in 1 proz. NaCl-Lösung sehr viel tiefer als bei 37°; der absolute Grenzwert beträgt nur ein Drittel, **0,45 g**, der relative etwa die Hälfte, nämlich 5,5.

Zusammenfassung.

In früheren Arbeiten war gezeigt worden, dass die überkonzentrierten Lösungen von Natriumurat echte übersättigte Lösungen mit allen charakteristischen Eigenschaften derselben darstellen, jedoch mit der Besonderheit, dass die Auskristallisationsgeschwindigkeit dieses Salzes eine ungewöhnlich kleine ist.

In vorliegender Arbeit werden die gleichen Eigenschaften beim Kalium- und Ammoniumurat nachgewiesen.

Für den Ausfall im Tierkörper sind nicht die Löslichkeitswerte, sondern die „Uebersättigungsgrenzen“ bei 37° massgebend. Deshalb werden diese für alle drei Salze in allen praktisch wichtigen Fällen ermittelt. Dabei zeigt sich die merkwürdige Erscheinung, dass die Grenzwerte bei Gegenwart freier Harnsäure erheblich steigen. Um die gewonnenen Werte zu den echten Löslichkeitswerten in Beziehung setzen zu können, werden auch diese bestimmt.

Wegen der Frage der Bildung des Sedimentum lateritium bei Zimmertemperatur wird der Uebersättigungsgrenzwert für das Natriumurat auch bei 18° untersucht.

XII.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité in Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus) und einem Reservelazarett.

Beiträge zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns.

I. Mitteilung:

Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus, seine Beziehungen zur Hypophyse und zum Zwischenhirn.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Erich Leschke**,

Assistenten der Klinik,
fachärztlichem Beirat beim III. Armeekorps und ordinierendem Arzt an einem Reservelazarett.

(Hierzu Tafeln VI—X.)

Seitdem zuerst Willis 1670 und nach ihm Cullen 1789 und Johann Peter Frank 1794 den Diabetes insipidus als eine vermehrte Ausscheidung „geschmacklosen“, das heisst zuckerfreien Harns vom Diabetes mellitus unterschieden haben, hat das Interesse der Aerzte nie aufgehört, sich dieser merkwürdigen Anomalie des Wasserstoffwechsels zuzuwenden. Die Entdeckung der experimentellen Polyurie nach Verletzung des Corpus restiforme am Boden des IV. Ventrikels (Claude Bernard, Eckard, Kahler) schien den Versuch zu rechtfertigen, die Pathogenese der Wasserharnruhr auf eine gesicherte, einheitliche Basis zu stellen. Aber dieser Versuch scheiterte an dem Fehlen eines eindeutigen und konstanten pathologischen Befundes am verlängerten Mark oder an irgend einer anderen Stelle des Gehirns bei dieser Erkrankung (Kahler).

In jüngster Zeit nun glaubt man, diesen Versuch von neuem wieder aufnehmen zu können, da gewisse klinische und experimentelle Erfahrungen auf einen Zusammenhang des Diabetes insipidus mit der Hypophyse hinzudeuten scheinen. In der Tat hat diese Ansicht eine klinische Stütze in den sich mehr und mehr häufenden Beobachtungen von Diabetes insipidus bei Hypophysenerkrankungen, so dass zur Zeit die Mehrzahl der Forscher und gerade die massgebenden Autoren auf dem Gebiet der Hypophysenforschung diesen Zusammenhang als erwiesen betrachten. Können wir doch beispielsweise mit grosser Wahrscheinlichkeit aus dem plötzlichen Auftreten eines Diabetes insipidus bei einem Krebskranken eine Metastase in der Hypophyse diagnostizieren, und scheint es doch andererseits nach neueren experimentellen und klinischen Untersuchungen, dass man durch Einspritzung eines Extraktes aus dem Hypophysenhinterlappen bei Diabetes insipidus ebenso wie beim Gesunden die Wasserausscheidung verringern, die Harnkonzentration dagegen er-

höhen kann. Hierzu kommen die Beobachtungen über das Auftreten von Polyurie nach Operationen an der Hypophyse bei Tieren und Menschen (Cushing).

Wie dieser Zusammenhang zwischen Hypophyse und Diabetes insipidus zu deuten ist, hat allerdings eine Zeit lang Schwierigkeiten gemacht, und einer der erfahrensten Autoren auf diesem Gebiete, Simmonds, hat seine ursprüngliche Annahme einer vermehrten Funktion des Hinterlappens als der Ursache der Wasserharnruhr bald danach in die gegenteilige einer verminderten Funktion umgewandelt. Die meisten Autoren nehmen jetzt an, dass entweder eine verminderte Tätigkeit des Hinterlappens oder der Pars intermedia vorliege oder der Abfluss des angenommenen inneren Sekretes dieser Teile durch das Infundibulum in den III. Ventrikel verlegt ist.

In der Tat hat diese Anschauung von der Pathogenese des Diabetes insipidus so viel Bestechendes und scheint auf so sicherer experimenteller und klinischer Basis zu ruhen, dass sie auch als heuristische Hypothese den Ausgangspunkt der folgenden eigenen Untersuchungen bildete. Im Laufe derselben erhoben sich jedoch so schwerwiegende Bedenken gegen diese hypophysäre Theorie des Diabetes insipidus, dass mir dieselbe nicht mehr haltbar erscheint, während vielmehr alle bisher für diese Theorie angeführten ebenso wie die ihr widersprechenden Tatsachen experimenteller wie klinischer Natur gemeinschaftlich auf die Bedeutung des **Zwischenhirns**, und zwar seines basalen, infundibularen Teiles, für die Pathogenese wenn nicht aller, so doch eines beträchtlichen Teiles der Fälle von Wasserharnruhr hinweisen.

Bevor wir jedoch in diese Erörterungen über die Pathogenese eintreten, wird zuerst die Frage zu beantworten sein, was denn der Diabetes insipidus eigentlich sei und worin sein Wesen bestehe.

Auch diese Frage ist trotz der zahlreichen darauf gerichteten Untersuchungen der letzten Jahre noch keineswegs restlos gelöst. Vielmehr stehen sich hier zwei Ansichten gegenüber, von denen die eine, zuerst von Erich Meyer in seinen grundlegenden Untersuchungen über die Konzentrationsfähigkeit beim Diabetes insipidus ausgesprochene und auch von Umber vertretene Anschauung das Wesen dieser Erkrankung in einer Aufhebung oder Verminderung der normalen Konzentrationsfähigkeit der Nieren erblickt, die andere von Forschbach und Weber, Finkelnburg und in jüngster Zeit von Grote befürwortete Ansicht eine primäre Vermehrung der Wasserausscheidung bei erhaltener Konzentrationsfähigkeit als das Wesentliche der Erkrankung annimmt.

Somit kann weder die Frage nach dem Wesen noch nach der Pathogenese des Diabetes insipidus als geklärt betrachtet werden. Die Sachlage scheint mir vielmehr die gleiche zu sein wie vor 30 Jahren, als Fr. Kraus sie mit den Worten kennzeichnete: „Der Diabetes insi-

pidus ist, nach seiner Literatur zu schliessen, eine Krankheit, die leicht zu kühnen Hypothesen Anlass gibt."

Auch die im folgenden mitzuteilenden eigenen klinischen und experimentellen Untersuchungen erheben keineswegs den Anspruch, Wesen und Pathogenese aller Fälle von Diabetes insipidus endgültig auf eine sichere und einheitliche Grundlage zu stellen. Sie sollen vielmehr nur dazu dienen, die Nierenfunktion bei Diabetes insipidus genauer zu bestimmen, ihre Beeinflussbarkeit durch eine aus dem Hinterlappen der Hypophyse isolierte Substanz darzutun, wobei auch deren Wirkung auf Kreislauf und Stoffwechsel in die Untersuchung einbezogen wurde, und schliesslich auf Grund experimenteller Untersuchungen über die Folgen der Hypophysenexstirpation und Zwischenhirnreizung sowie der Erörterung klinischer Fälle von Hypophysenzerstörung und Zwischenhirnerkrankung die Beziehungen des Diabetes insipidus zu einem im Zwischenhirn gelegenen, die Diurese beeinflussenden Zentrum zu besprechen.

I. Die Funktion der Nieren beim Diabetes insipidus.

Es ist das Verdienst von Tallqvist, zuerst dargetan zu haben, dass beim Diabetes insipidus das spezifische Gewicht des Harns unabhängig von der Zufuhr an Salzen und stickstoffhaltigen Stoffen konstant bleibt, eine Zulage dieser Stoffe vielmehr mit einer vermehrten Wasserausscheidung statt mit einer Konzentration des Harns beantwortet wird, woraus sich zugleich der therapeutisch wichtige Schluss ergibt, dass man durch möglichste Einschränkung der Salz- und Eiweisszufuhr bei vorwiegender Ernährung mit Kohlehydraten und Fetten die Harnmenge erheblich vermindern kann, weil damit der wichtigste Grund für die vermehrte Wasserausscheidung, nämlich die Ausscheidung grösserer Salz- und Harnstoffmengen in niedriger Konzentration, fortfällt.

Erich Meyer zeigte dann in eingehenden Versuchen aus der Fr. v. Müller'schen Klinik, dass das Wesen des Diabetes insipidus in einer Unfähigkeit der Nieren liegt, einen konzentrierten Harn abzusondern. Während ein Gesunder im Stande ist, bei verminderter Wasserzufuhr seinen Harn bis auf ein spezifisches Gewicht von **1030** und selbst noch höher zu konzentrieren, und bei einer Zulage von Salzen oder Harnstoff nicht die Harnmenge, sondern die Harnkonzentration vermehrt, ist ein an Wasserharnruhr Leidender nicht fähig, seinen Harn höher als bis zu einem spezifischen Gewicht von höchstens **1005—1010** zu konzentrieren und vermag daher eine Zulage von harnfähigen Stoffen nur dadurch auszuscheiden, dass er die Harnmenge erhöht. Lässt man einen solchen Kranken dürsten, so steigt die Harnkonzentration trotzdem nicht höher, die harnfähigen Stoffe werden im Körper zurückbehalten und es treten, wie Strubell gezeigt hat, schwere, urämieartige Allgemeinerscheinungen auf, die, wie im folgenden ausgeführt werden wird, in der Tat auf einer Urämie, das heisst einer Anhäufung von

Salzen, Harnstoff und anderen harnfähigen Stoffen im strömenden Blut beruht. Durch den von E. Meyer geführten Nachweis der Konzentrationsstörung der Niere ist die bereits von D. Gerhardt ausgesprochene Ansicht: „Beim idiopathischen Diabetes insipidus ist die Störung in der Funktion der Niere zu suchen, nicht in Durstvermehrung oder Blutveränderung", bestätigt worden und damit zugleich die Möglichkeit gegeben, den eigentlichen, echten (idiopathischen) Diabetes insipidus von der durch krankhaft gesteigerten Durst (primäre Polydipsie) hervorgerufenen sekundären Polyurie bei im übrigen normaler Nierenfunktion zu unterscheiden.

Die Untersuchungen E. Meyer's sind jedoch nicht ohne Widerspruch geblieben. Forschbach und Weber sowie Finkelnburg wiesen nach, dass das elektive Konzentrationsvermögen für einzelne, vermehrt zugeführte Stoffe auch beim Diabetes insipidus erhalten ist. So konnten solche Kranke nach Zulage von 10 g Kochsalz den Kochsalzgehalt des Harns von 0,03 auf 0,2 pCt., in einem andern Falle von 0,26 auf 0,57 pCt., nach Zulage von 20 g Harnstoff von 0,2 auf 0,3 pCt. erhöhen. Forschbach und Weber kommen daher zu dem Schluss: „Nehmen wir für den Diabetes insipidus eine krankhafte Vermehrung der Wasserdiurese ohne die von Meyer u. a. gewollten engen Beziehungen zur Kochsalzelimination an, so bleiben eigentlich keine Erscheinungen ungeklärt."

Finkelnburg fand gleichfalls das Konzentrationsvermögen beim idiopathischen Diabetes insipidus für die einzelnen Harnbestandteile nicht aufgehoben. In einem Falle von Wasserharnruhr stieg die Konzentration des Kochsalzes von 0,17 auf 0,23 pCt., wobei freilich auf Kochsalzzulage die Harnmenge von 12 auf 18 Liter stieg. Auch bei der experimentellen Polyurie nach Stich in den Boden des IV. Ventrikels bei Kaninchen stieg die Kochsalzkonzentration von 0,07 auf 0,59 pCt., ein anderes Mal von 0,37 auf 0,70 pCt. Finkelnburg kommt daher zu dem Schluss: „Wir sind nicht berechtigt, die Abnahme der Konzentrationsfähigkeit der Niere als Ursache für die vermehrte Harnausscheidung anzusehen".

Auch Grote schliesst aus der Möglichkeit der Konzentrationserhöhung im Fieber und aus der Unmöglichkeit, bei Beschränkung der Salz- und Stickstoffzufuhr die Harnmenge in allen Fällen auf die Norm zurückzuführen, auf eine ursprüngliche Vermehrung der Wasserausscheidung als dem primären Faktor. „Die Insipidusniere leistet unter gewöhnlichen Verhältnissen nie ihre maximale Konzentrationsarbeit im Gegensatz zum hyposthenurischen Nephritiker. Wenn dieser an der Grenze seiner Ausscheidungsfähigkeit angekommen ist, retiniert er die Stoffe, ein Vorgang, der beim Wasserdiabetiker noch nicht beobachtet wurde. Man kann dies auch so ausdrücken, dass man sagt: die Niere kommt nicht dazu ihre Konzentrationsfähigkeit auszunützen, weil sie immer unter einem überschiessenden Wasserangebot steht".

Somit kann die Frage nach dem Wesen der dem Diabetes insipidus zu Grunde liegenden Störung der Diurese keineswegs als gelöst angesehen werden.

Bevor ich zur Mitteilung der eigenen Versuche übergehe, gebe ich erst die Krankengeschichten der 4 Fälle von Diabetes insipidus verschiedener Aetiologie wieder, an denen diese sowohl wie die in den späteren Abschnitten zu besprechenden Versuche ausgeführt wurden.

1. Fall: Traumatischer Diabetes insipidus.

Fr. M., 38 J., Landsturmmann (Landwirt), stammt aus gesunder Familie und war selbst bis zum 12. Lebensjahr gesund. Mit 12 Jahren fiel er beim Schaukeln

mehrere Meter tief auf die Erde und zog sich einen Schädelbruch zu. Vom Tage des Unfalles an leidet er an Kopfschmerzen und Schwindel, namentlich bei Anstrengungen. Unmittelbar nach dem Erwachen aus der Bewusstlosigkeit verspürte er schon am Tage des Unfalls selbst ein heftiges Durstgefühl, das ihn zwang, täglich etwa **14** Liter Wasser zu trinken. Auch die Urinmenge betrug täglich 14 Liter. Dieser Zustand hielt 4—5 Jahre an, dann verringerten sich die Wasser- resp. Urinmengen etwa auf 7—9 Liter. Im übrigen ist Pat. gesund, hat zwei gesunde Kinder, wurde am 21. 7. 1915 zum Militärdienst eingezogen, wegen einer Stirnhöhlenentzündung wurde er am 18. 9. der Hals- und Nasenklinik überwiesen, wo eine Radikaloperation der linken Stirn- und Kieferhöhle vorgenommen wurde; am 10. 10. trat ein Erysipel des Gesichtes auf, weswegen er auf die Infektionsabteilung verlegt wurde.

Befund: Mittelgrosser Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Herz, Lungen, Bauchorgane und Nervensystem o. B. Gesichtsrose mit hohem Fieber (39—40°), leichten Schüttelfrösten. Im Blut hämolytische Streptokokken, im Harn viel Urobilinogen. Harnmengen zwischen 2 und 4 Litern, spez. Gew.: 1014—1019.

Verlauf: Am 16. 10. entfiebert. Bis 22. 11. fieberfrei. Harnmengen während dieser Zeit **7—9** Liter, spez. Gew.: **1001—1005**, Kochsalz 0,06—0,13 pCt., Harnstoff 0,08—0,18 pCt., Phosphate 0,01—0,02 pCt. Röntgenbild: Sella normal. Eine verdickte Knochenleiste zieht vom Scheitel beiderseits nach der Schädelbasis zu.

Am 23. 11. Rezidiv der Gesichtsrose, Entfieberung am 11. 12.

Vom 10.—17. 1. 1916 zweites Rezidiv der Gesichtsrose. Während des Fiebers sind Harnmengen und spez. Gew. annähernd normal. Während der fieberfreien Periode besteht dauernde Wasserharnruhr. Höchste Konzentration beim Durstversuch im stündlich aufgefangenen Harn spez. Gew. 1010.

2. Fall: Idiopathischer Diabetes insipidus.

O. M., 23 J., Grenadier (Heizer). Vater an Tabes gestorben, Mutter nervenkrank, 5 Brüder gesund. August 1914 wurde er eingezogen, kam im September 1915 nach dem Westen, zog sich hier im August 1915 Gonorrhoe zu; nach deren Ausheilung tat er wieder Frontdienst bis Mai 1916, wo er eine Verletzung am rechten Daumen durch Granatsplitter mit nachfolgender Zellgewebsentzündung erlitt. Seitdem leidet er an Schwindelanfällen, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Kribbeln an den Fingern und Zittern. Später stellte sich dazu quälender Durst und Erhöhung der Harnmenge auf etwa 10 Liter täglich ein. Daher Aufnahme in ein Reservelazarett Sept. 1916.

Befund: Mittelgrosser Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Lungen o. B. Herz nicht vergrössert, Töne rein, 2. Pulmonal- und Aortenton verstärkt. Puls gespannt, in der Ruhe 90. Blutdruck 90—145 mm Hg. Bauchorgane und Genitalien o. B.

Nervensystem: Patellar- und Achillessehnenreflexe schwach, Hoden-, Bauchdecken- und Armreflexe lebhaft, Babinski negativ. Pupillen reagieren. Augenhintergrund und Gesichtsfelder normal. Sensibilität normal. Grobschlägiges Zittern der Hände. Aufgeregtes Wesen.

Wassermann'sche Reaktion negativ. Röntgenbefund der Schädelbasis (Türkensattel) normal.

Harnmenge: 8—10 Liter; spez. Gew.: 1001—1005; Kochsalzgehalt: 0,08 bis 0,11 pCt.; Harnstoffgehalt: 0,06—0,25 pCt. Höchste Konzentration spez. Gew. 1008 beim Durstversuch unter stündlichem Auffangen des Harns.

3. Fall: Diabetes insipidus bei syphilitischer Basilarmeningitis.

E. Sch., 41 Jahre, Unteroffizier (Landwirt). Vor 16 Jahren syphilitische Infektion. Sonst stets gesund. Kam Oktober 1914 ins Feld. Vor 2 Jahren begannen die jetzigen Beschwerden, die sich seitdem mehr und mehr verstärkt haben. März 1915

kam er wegen Diabetes insipidus in Lazarettbehandlung; die Harnmenge betrug damals 20 Liter, das spez. Gew. 1003. Juli 1917 wurde wegen der Enge und anscheinenden Lichtstarre der Pupillen Tabes diagnostiziert. Zur Sicherung der Diagnose wurde er einer Sonderabteilung überwiesen. Die jetzigen Beschwerden bestehen in dumpfen, stechenden und bohrenden Kopfschmerzen, starker Vergesslichkeit, Doppelsehen, Schwäche, leichter Erregbarkeit, Unruhe, Schwindel, Abnahme der Libido und Potenz, quälendem Durst.

Befund: 1,86 m grosser Mann, etwas fettleibig. Haupthaar spärlich, Zähne schlecht. Benehmen indolent und ungeschickt. Herz, Lungen, Bauchorgane und Genitalien ohne Befund.

Nervensystem: Pupillen sehr eng, Lichtreaktion nur im Dunkelzimmer auslösbar, etwas träge. Gesichtsfeld und Augenhintergrund normal. Parese des rechten N. abducens. In allen Blickrichtungen treten gleichnamige, nebeneinanderstehende Doppelbilder auf.

Geringe Schwäche des linken unteren N. facialis.

Romberg stark positiv, Kniereflexe schwach.

Harnmenge anfänglich 17—20 Liter, spez. Gew. 1000—1002. Keine alimentäre Glykosurie. Harnmenge später 10—12 Liter, spez. Gew. 1000—1005. Höchste erreichbare Konzentration beim Durstversuch 1009 (Stundenportion).

Durch antisyphilitische Behandlung mit Neosalvarsan, Quecksilber und Jod geht die Abduzens- und Fazialisparese fast ganz zurück, während der Diabetes insipidus unbeeinflusst bleibt.

4. Fall: Idiopathischer Diabetes insipidus (möglicherweise mit Tumor der Zwischenhirnbasis).

A. W., 20 Jahre, Ulan (Sattler). Pat. stammt aus gesunder Familie und war selbst stets gesund. 1914 eingezogen und als Sattler in der Heimat beschäftigt. Seit Februar 1916 fiel es ihm auf, dass er in zunehmendem Grade an starkem Durst litt, viel trinken und alle halbe Stunde Harn lassen musste. Als Ursache der Erkrankung sieht er eine Erkältung an. April 1916 Aufnahme in ein Reservelazarett.

Befund: Lungen, Herz, Bauchorgane, Genitalien, Nervensystem ohne Befund. Blutdruck 115—132 mm Hg. Wassermann'sche Reaktion negativ. Blutbefund und Blutbild normal. Röntgenaufnahme der Schädelbasis (Türkensattel) ergibt normale Verhältnisse. Dagegen besteht eine doppelseitige Gesichtsfeldeinschränkung nach oben (s. Taf. VI). Augenhintergrund ohne Befund.

Harnbefund: Menge 2—5 Liter, spez. Gew. 1002—1009. Auf 200 g Traubenzucker keine alimentäre Glykosurie. Höchste erreichte Konzentration beim Durstversuch spez. Gew. 1010 in einer Stundenportion.

5. Ein weiterer, wegen seines Verlaufs bemerkenswerter Fall von traumatischer Polyurie ist am Schluss der Arbeit (Abschnitt VI, d, 10, S. 260) beschrieben.

a) Ausscheidung von Salz- und Harnstoffzulagen beim Diabetes insipidus.

Fall 1 wurde am 9. 11. eine Zulage von 10 g Kochsalz, am 13. 11. eine solche von 20 g Harnstoff und am 12. 4. eine solche von 15 g Kochsalz morgens in Oblaten gegeben. Der Harn wurde 1—2 stündlich gesammelt und die Menge, das spezifische Gewicht, der Gefrierpunkt, Kochsalz-, Stickstoff- und Phosphatgehalt bestimmt.

Die Bestimmung des spez. Gew. geschah mit Hilfe eines nach meinen Angaben von der Firma Dr. Geissler's Nachf. hergestellten Aräometers, das bei grösserem

Volumen des Eintauchkörpers eine besonders lange Messskala besitzt, die nur von 1000—1005 reicht, aber innerhalb dieser Grenzen eine Ablesung auf $^{2}/_{10}$ und Schätzung auf $^{1}/_{10}$ ermöglicht. Daneben wurden die gewöhnlichen Bestimmungen mit einem weniger fein kalibrierten Aräometer ausgeführt. Die Bestimmung des Gefrierpunktes geschah mit dem Beckmann'schen Apparat mit festem Nullpunkt unter Kontrollbestimmungen mit destill. Wasser, die des Kochsalzes nach Volhard, der Phosphate mit Uranylazetat, die des Stickstoffs nach Kjeldahl. In vielen Versuchen wurde statt des Stickstoffs der Harnstoff bestimmt, und zwar mittels des kompendiösen Apparates von Bunge, der auf der Zersetzung des Harnstoffes durch Bromlauge beruht und die Durchführung einer Bestimmung in wenigen Minuten ermöglicht. Allerdings wird bei der Zersetzung des Harns durch Bromlauge selbst nach Ausfällung der übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteile durch Phosphorwolframsäure namentlich bei konzentrierteren Urinen etwas mehr Stickstoff freigemacht, als dem Harnstoffgehalte entspricht. Bei den überaus stark verdünnten Urinen der an Wasserharnruhr Leidenden spielt diese Fehlerquelle jedoch schon an sich keine wesentliche Rolle, wird aber überdies noch dadurch völlig ausgeschaltet, dass es ja nicht auf die Feststellung eines einzelnen absoluten Wertes ankommt, sondern nur auf den Vergleich verschiedener Harnportionen, die alle nach dem gleichen Verfahren untersucht werden.

Tabelle 1[1]).

Ausscheidung von 10 g Kochsalz (9 Uhr per os). Zunahme der Wassermenge. Spezifisches Gewicht, Gefrierpunkt und Kochsalzgehalt unverändert.

Stunden 9. 11. 1915	Harnmenge	Spez. Gew.	Gefrierpunkt	NaCl		N		P	
				pCt.	g	pCt.	g	pCt.	g
7—9	700	1,0040	— 0,40	0,070	0.4960	0,068	0,4760	0,014	0,0980
9—11	1 120	1,0043	— 0,41	0,073	0,8176	0,060	0,6720	0,020	0,2240
11—1	1 020	1,0025	— 0,25	0,072	0,7344	0,070	0,7146	0,050	0,5100
1—3	1 920	1,0040	— 0,40	0,096	1,8772	0,073	1,4016	0,050	0,9606
3—5	1 620	1,0032	— 0,37	0,082	1,3932	0,110	1,7820	0,015	0,2436
5—7	1 920	1,0028	— 0,27	0,072	0,7824	0,110	2.1120	0,010	0,1926
7—9	980	1,0020	— 0,22	0,055	0,5390	0,065	0,6370	0,011	0,1078
Nacht 9—7	4 480	1,0025	— 0,33	0,084	3,7632	0,080	3,5840	0.014	0,6272
Summe bzw. Durchschnitt	13 860	1,0030	— 0,34	0,075	10,4040	0,082	11,3786	0,021	2,9620

1) Die folgenden Tabellen, im ganzen über 50 an Zahl, müssen leider auf Wunsch der Redaktion der Papierersparnis halber ungedruckt bleiben. Sie stehen jedoch Interessenten zur Einsicht zur Verfügung. Die wichtigsten Ergebnisse sind kurvenmässig veranschaulicht und auf Tafeln VII und VIII nachzusehen.

In allen Versuchen zeigt sich nun übereinstimmend, dass die Zulage von Kochsalz oder Harnstoff nicht wie beim Gesunden eine starke Erhöhung der Gesamtkonzentration des Harns hervorruft, sondern spezifisches Gewicht und Gefrierpunkt völlig unbeeinflusst lässt. Im ersten Versuche steigt nicht einmal die prozentuale Kochsalzkonzentration an, und auch im zweiten und dritten Versuche bleibt der hier vorhandene Anstieg der Kochsalz- und Harnstoffkonzentration um ein vielfaches hinter dem Werte zurück, den er beim Gesunden erreicht. Dagegen steigt die Wasserausscheidung ungewöhnlich stark an, wie es beim Gesunden und auch bei der Rekonvaleszentenpolyurie niemals der Fall ist. Dabei

zeigt die Stundenkurve der Wasserausscheidung gewöhnlich mehrere Gipfel und fällt erst nach 12—24 Stunden auf das anfängliche Niveau herab. Kurve 1—3, Taf. VI, zeigen die Stundenkurven, Kurve 4, Taf. VI, die Tageskurven von Fall 1.

Die gleichen Verhältnisse zeigt auch Fall 2, 3 und 4. Auch hier bleibt das spezifische Gewicht, d. h. die Gesamtkonzentration unverändert. Die Kochsalz- resp. Harnstoffkonzentration steigt gleichfalls nur wenig und vorübergehend an, während sowohl die Stundenkurve, als auch die Tageskurve der Wasserausscheidung den starken, für Diabetes insipidus charakteristischen Anstieg zeigen (Taf. VI, Kurven 5—8).

Das wesentliche Kriterium eines herabgesetzten Konzentrationsvermögens besteht nicht darin, dass die Niere auf eine Zulage hin den einen oder anderen Stoff nicht elektiv in stärkerer Dichte ausscheiden kann, sondern darin, dass die Gesamtkonzentration des Harns nicht über eine gewisse, sehr niedrige Grenze zu steigen vermag. Diese Grenze liegt bei den verschiedenen Fällen verschieden hoch, meist bei einem spezifischen Gewicht von 1006—09, nur selten höher, wie in dem 3. Fall von Finkelnburg, wo sie bis 1011 heraufging. In Anbetracht der normalen Grenze von 1030 und darüber handelt es sich somit um eine erhebliche Beeinträchtigung der osmotischen Regulation. In der Tat sieht man auch in den Fällen von Forschbach und Weber, in denen durch eine Salzzulage die Salzkonzentration anstieg, trotzdem das spezifische Gewicht nicht über die bestehende Grenze hinaufsteigen.

Aber nicht nur die gesamte osmotische, sondern auch die elektive Konzentrationsfähigkeit für die einzelnen Harnbestandteile ist erheblich gestört. Selbst bei erheblicher Zulage von Salz oder Harnstoff und Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr vermag der Diabetes insipidus-Kranke niemals Werte von $1^1/_2$—2 pCt. zu erreichen, wie man sie bei jedem Gesunden bei der Konzentrationsprüfung erhält.

b) Ausscheidung von Salzzulagen bei der nervösen und bei der Rekonvaleszentenpolyurie.

Dass diese starke Harnflut bei gleichbleibendem spezifischen Gewicht für den Diabetes insipidus pathognomonisch ist, lehrt am besten der Vergleich mit der der Wasserharnruhr im übrigen sehr ähnlichen Rekonvaleszentenpolyurie. Tabelle VI, Kurven 9 u. 10 veranschaulichen die Ausscheidung einer Zulage von 20 g Kochsalz bei einem Fall von Rekonvaleszentenpolyurie. Die Krankengeschichte des Falles von Rekonvaleszentenpolyurie ist folgende:

M. L., 45 Jahre, Händler, stammt aus tuberkulöser Familie, war selbst bisher gesund, erlitt im Januar 1916 im Untersuchungsgefängnis einen Blutsturz. Seit dessen Abklingen, das in wenigen Tagen erfolgte, bestehen keine Lungenerscheinungen mehr, dagegen hat sich seitdem ein heftiger Darmkatarrh entwickelt. Wegen Verdachts auf

Darmtuberkulose wurde Patient der Klinik überwiesen. Das Körpergewicht nahm von 108 bis auf 80 Pfund ab.

Befund: Mittelgrosser Mann in ausserordentlich elendem Ernährungs- und Kräftezustand. Fettpolster aufs Aeusserste reduziert. Lungen physikalisch und röntgenologisch ohne Befund. Herz ohne Besonderheiten.

Bauch druckempfindlich. Stuhlgang flüssig, täglich 6—8 Stühle. Im Stuhl bei dreimaliger Untersuchung mit Antiformin keine Tuberkelbazillen. Intrakutanreaktion mit 1proz. Tuberkulin negativ. Wassermann'sche Reaktion negativ. Schädelbasis und Augen ohne Befund.

Auf Injektion von Opiumultrafiltrat (Holopon) stehen die Durchfälle prompt. Täglich ein fester Stuhlgang.

Harnmenge: Anfänglich $3^1/_2$—$4^1/_2$ Liter mit einem spez. Gew. von 1004—1008, später $1^1/_2$—2 Liter mit einem spez. Gew. von 1010—1020.

Pat. wird nach 5 Wochen mit 12 Pfund Gewichtszunahme als geheilt entlassen.

Dem Patienten, der bei freigewählter Flüssigkeitszufuhr in den ersten Tagen eine ziemlich konstante Harnmenge von 3800—4300 ccm mit einem spezifischen Gewicht von 1004—1008, einem Kochsalzgehalt von 0,10—0,14, und einem Stickstoffgehalt von 0,35—0,41 ausschied, wurde am 25. 2. eine Zulage von 20 g Kochsalz in Oblaten gereicht. Die Stundenkurve (Taf. VI, Kurve 9) zeigt einen Anstieg des Kochsalzgehaltes auf das achtfache, nämlich von 0,112 pCt. auf 0,875 pCt., und einen solchen des spezifischen Gewichts von 1008 auf 1020, während die Wasserausscheidung nahezu unverändert bleibt und nur stundenweise von 120 auf 220—340 steigt. Die Tagesmenge zeigt in grellem Gegensatze zum Verhalten bei Diabetes insipidus keinen Anstieg sondern sogar einen geringen Rückgang. Während an den Vor- und Nachtagen 4,3 g Kochsalz in 3875—4275 ccm Wasser gelöst ausgeschieden wurden, wurden am Versuchstage 20,6 g Kochsalz in nur 3480 ccm Wasser gelöst eliminiert, wobei auch im gesamten Tagesharn sowohl die Kochsalz- wie die Gesamtkonzentration in gleicher Weise anstiegen wie beim Gesunden, die Kochsalzkonzentration von 0,01 auf 0,59 pCt., die Gesamtkonzentration von 1004 auf 1014.

Bei der **nervösen Polydipsie** kann die Ausscheidung einer Kochsalzzulage genau so wie beim Diabetes insipidus zu einer vermehrten Aufnahme von Wasser und dadurch zu gesteigerter Harnmenge führen, wenn man dem Patienten die Wahl der Flüssigkeitsmenge ganz frei lässt. Es ist erklärlich, dass der durch die Salzzulage verstärkte Durstreiz grade bei der nervösen Polydipsie besonders leicht zu einer unnötig grossen Wasseraufnahme führt. Wenn man jedoch den Patienten anweist, nur grade so viel Wasser zu trinken, als er unbedingt braucht, so sieht man, dass er im Gegensatz zum Diabeteskranken die Salzzulage sehr wohl mit der für ihn normalen Wassermenge unter starker Zunahme der Salzkonzentration ausscheiden kann. Einen Beleg hierfür bietet der folgende Fall.

W. M., 29 Jahre, Polizeisergeant. Pat. war früher ganz gesund, hat 1909—11 aktiv gedient, wurde im August 1914 eingezogen und kam ins Feld. Im November 1917 erlitt er im feindlichen Sperrfeuer mit Gasgranaten eine Gasvergiftung und leidet seitdem an Kopfschmerzen, Mattigkeit und vermehrtem Durst.

Der Befund ergibt guten Ernährungs- und Kräftezustand, geringe Tachykardie (104 Pulse) bei sonst normalem Herzen. Blutdruck 66/118 mm Hg. Steigerung aller Reflexe, Lidflattern, starke vasomotorische Erregbarkeit der Haut. Harnmenge 5 Liter, spez. Gew. 1004. Wasserausscheidung normal. Beim Durstversuch geht die Harnmenge auf 1445 ccm zurück, ohne dass Pat. abgesehen von stärkerem, aber überwindbarem Durstgefühl dabei Beschwerden hat. Das spez. Gew. der Tagesmenge beträgt an diesem Tage 1014, der das höchst konzentrierten Portion am Tage 1021, in der Nacht **1030**, welch letztere Zahl der normalen Konzentrationsfähigkeit eines Gesunden entspricht. Fs handelt sich also um eine rein nervöse Polydipsie bei gut erhaltenem Konzentrationsvermögen.

Die Ausscheidung der Salzzulagen sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

Im Gegensatz zum Diabetes insipidus wird also bei der **Rekonvaleszentenpolyurie** ebenso wie beim Normalen eine Mehrzulage von Kochsalz nicht durch Erhöhung der Harnmenge bei gleichbleibender Harnkonzentration, sondern durch Erhöhung der Harnkonzentration bei gleichbleibender Harnmenge ausgeschieden.

Bei der **nervösen Polydipsie** kann bei frei gewählter Wasserzufuhr die Ausscheidung einer Salzzulage ebenso wie beim Diabetes insipidus-Kranken zu einer vermehrten Wasseraufnahme und -abgabe führen (infolge des verstärkten Durstreizes), wird jedoch bei Beschränkung der Wasserzufuhr ohne Beschwerden ebenso konzentriert und rasch ausgeschieden wie beim Gesunden.

c) Die Wasserausscheidung beim Diabetes insipidus.

In der früheren Literatur ist wiederholt die Frage erörtert worden, ob beim Diabetes insipidus die zugeführte Flüssigkeit langsamer oder rascher ausgeschieden wird als beim Normalen. Und zwar hat man diese Frage durch Vergleich der Tages- und Nachtmengen des Harns zu entscheiden versucht, ohne jedoch zu einem eindeutigen Ergebnis zu gelangen. In allen von mir untersuchten Fällen war die Tagesmenge ungefähr gleich gross oder etwas grösser als die Nachtmenge. Um zu einer eindeutigen Entscheidung obiger Fragen zu gelangen, scheint es mir unerlässlich, zunächst eine konstante Diurese durch halbstündliche Verabreichung einer mässigen Flüssigkeitsmenge zu erzeugen und dann ausserdem eine einmalige grössere Wasserzulage zu gewähren, um deren Ausscheidung zu verfolgen. Wenn man nämlich, ähnlich wie bei der Funktionsprüfung der Nierenkranken, sich auf die Darreichung einer einmaligen Flüssigkeitsmenge von $1^1/_2$ bis 2 Liter beschränkt, so tritt schon nach kurzer Zeit ein derart quälender Durst ein, dass neue

Flüssigkeitszufuhr gewährt werden muss und dadurch der Versuch gestört wird.

Bei halbstündiger Zufuhr von 200 ccm Wasser an einem Tage ohne und an einem folgenden Tage mit einer Zulage von $1^1/_2$ Liter gestaltete sich die Wasserausscheidung folgendermassen:

Tabelle 2.

Wasserausscheidung beim Diabetes insipidus
(stündliche Harnmenge in Kubikzentimetern).

Stunde	Fall 1		Fall 2	
	Normaltag	Zulage von $1^1/_2$ l Wasser	Normaltag	Zulage von $1^1/_2$ l Wasser
8— 9	520	1190	400	960
9—10	340	720	320	710
10—11	360	740	380	740
11—12	410	690	330	580
Summe	1630	3240	1430	2990
Mehrausscheidung durch die Zulage	—	**+ 1610 ccm**	—	**+ 1560 ccm**

Dieser Versuch, der mehrfach variiert, immer zum gleichen Ergebnis führte, zeigt also, dass der Diabetes insipidus-Kranke sich bezüglich der Wasserausscheidung weder als Brady- noch als Tachyuriker erweist, sondern sich wie ein Gesunder verhält, der gleichfalls eine Zulage von $1^1/_2$ Liter Wasser in 4 Stunden restlos ausscheidet. Schwanknngen in der Tageskurve der Harnabsonderung sind aber natürlich nicht nur von der zugeführten Flüssigkeitsmenge abhängig, sondern werden auch durch die auszuscheidenden festen Nahrungsbestandteile, durch die Körperhaltung (E. Meyer) sowie durch andere extrarenale Faktoren beeinflusst.

d) Die Ausscheidung körperfremder Stoffe.

Zur Prüfung der Nierenfunktion habe ich die von Schlayer zur Untersuchung des tubulären Apparates empfohlene Jodprobe, die zur Untersuchung des vaskulären Apparates empfohlene Milchzuckerprobe und die von Bunge und mir zur Untersuchung der tubulären Funktion ausgearbeitete Ferrozyanmethode benutzt.

1. Die Jodausscheidung nach Eingabe von 0,5 g Jodkali per os war in allen Fällen nach 40—44 Stunden beendigt, was den Verhältnissen beim Gesunden entspricht.

2. 20 ccm einer 10proz. Milchzuckerlösung intravenös injiziert wurden gleichfalls in normaler Weise, d. h. innerhalb von 4 Stunden restlos ausgeschieden.

3. 0,4 g Ferrozyan (4 ccm einer 10proz. Lösung) intramuskulär injiziert, wurden innerhalb 8 Stunden in normaler Weise ausgeschieden. Die Ausscheidung des Ferrozyans und Jodkalis erfolgt, wie ich durch

histochemischen Nachweis desselben, durch Behandlung von Nierenschnitten mit Ferrisalzen (Berlinerblaureaktion) resp. mit Silbernitrat und photographische Entwicklung des Jodsilbers festgestellt habe, selbst nach Einverleibung der grösstmöglichen Mengen ausschliesslich durch die Hauptstücke (gewundene Harnkanälchen). Die ausgeschiedenen Mengen sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3.

Ausscheidung von Ferrozyan bei Diabetes insipidus.

	Fall **1** (0,4 g)			Fall **2** (0,5 g)			Fall **3** (0,4 g)		
Stunden	pCt.	g	pCt. der eingeführten Menge	ptC.	g	pCt. der eingeführten Menge	pCt.	g	pCt. der eingeführten Menge
2	0,020	0,118	30	0,031	0,2201	44,0	0,060	0,21	53
4	0,028	0,205	50	0,030	0,2340	46,8	0,042	0,15	37
6	0,010	0,072	18	0,006	0,0432	8,6	0,010	0,03	1
8	Spur	etwa 5 mg	etwa 2	Spur	etwa 3 mg	etwa $1/2$	0,005	0,01	1
Summe	—	**0,4 g**	100	—	**0,5 g**	100	—	**0,4 g**	100

Demnach scheidet der Diabetes insipidus-Kranke auch die körperfremden Substanzen in der gleichen Zeit aus wie der Gesunde. Er erreicht zwar niemals auch nur annähernd die Konzentration des Ferrozyans wie der Gesunde, gleicht diesen Mangel aber ebenso wie bei der Ausscheidung der körpereignen Salze durch die Ausscheidung grosser Harnmengen aus, so dass dadurch das Endergebnis das gleiche ist.

e) Das Konzentrationsvermögen beim Diabetes insipidus.

Der Kernpunkt des Streites über das Wesen des Diabetes insipidus liegt in der Frage: Beruht der Diabetes insipidus auf einer primären Konzentrationsbeschränkung der Niere oder auf einer primären Polyurie? Ist die Konzentrationsbeschränkung das Primäre, so stellt die Polyurie nur eine kompensatorische Regulation dar, um bei geringer Konzentration eine ausreichende Ausscheidung der festen Harnbestandteile zu ermöglichen. Ist jedoch die Polyurie das Primäre, so würde die Konzentrationseinschränkung nur eine vorgetäuschte sein. Im ersten Falle würde das Wesen des Diabetes insipidus also in dem Versagen einer normalen Funktion, nämlich des Konzentrationsvermögens der Niere, im zweiten Falle dagegen in einem diuretisch wirkenden Reiz zu suchen sein.

Zur Entscheidung dieser Frage sind die bisherigen Untersuchungen nicht ausreichend, weil sie lediglich das Verhalten des Harns beim Konzentrationsversuch berücksichtigen, ohne gleichzeitig die im Blute stattfindende Retention der nichtausgeschiedenen harnfähigen Stoffe zu untersuchen. Ein weiterer bisher häufig gemachter Fehler liegt darin, dass man aus dem Vorhandensein einer geringen Konzentrationsfähigkeit den

Schluss gezogen hat, dass eine Konzentrationseinschränkung nicht vorliege. Auch wird dabei vielfach übersehen, dass diese Konzentrationseinschränkung die verschiedensten Grade erreichen kann, und auch in den schwersten Fällen niemals eine absolut vollständige zu sein braucht.

Alle bisher vorliegenden Konzentrationsversuche bei Diabetes insipidus haben übereinstimmend ergeben, dass auch bei äusserster Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr nur ein geringer Anstieg der Harnkonzentration erfolgt, die ein spezifisches Gewicht von **1010** nur selten überschreitet und meist nicht einmal erreicht. Wenn man bedenkt, dass der Gesunde bei diesem Versuche eine Harnkonzentration von einem spezifischen Gewicht von **1030** und darüber erreicht, sieht man die Grösse des Unterschiedes besonders deutlich.

Der Konzentrationsversuch ergab bei den von mir untersuchten Fällen folgendes Resultat:

Tabelle 4.

Konzentrationsversuch durch Dürsten beim Gesunden, bei der nervösen Polydipsie und bei Diabetes insipidus.

Gesunder			Nervöse Polydipsie		Diabetes insipidus							
					Fall 1		Fall 2		Fall 3		Fall 4	
Stunden	Harnmenge	Spez. Gew.	Harnmenge	Spez. Gew.	Harnmenge	Spez. Gew.	Harnmenge	Spez. Gew.	Harnmenge	Spez. Gew.	Harnmenge	Spez. Gew.
8—10	70	1020	600	1004	800	1001	850	1002	300	1004	900	1001
10—12	120	1022	200	1007	600	1005	580	1007	800	1005	860	1008
12— 2	90	1025	200	1016	200	1005	200	1007	800	**1009**	500	1006
2— 4	40	**1034**	180	1019	250	**1008**	190	**1009**	1100	1001	500	**1010**
4— 6	50	1034	150	1019	400	1005	460	1004	700	1004	800	1007
6— 8	20	1035	70	1021	900	1003	880	1002	1000	1003	700	1005
Nacht	200	**1036**	225	**1030**	3800	1003	4100	1003	4800	1003	3900	1004

Seit den bekannten Durstversuchen von Strubell wissen wir, dass man den Wasserharnruhrkranken die Flüssigkeitszufuhr selbst für verhältnismässig kurze Zeit nicht entziehen kann ohne schwerste Krankheitserscheinungen wie quälendsten Durst, Unruhe, Kopfschmerzen, Hitzgefühl, Erbrechen, Pulsbeschleunigung u. a., kurzum das ausgeprägte Bild der Urämie hervorzurufen.

Ich habe in den beiden ersten Fällen von Diabetes insipidus den Durstversuch gleichfalls so streng durchgeführt, als es sich ohne Gefährdung der Gesundheit der Pat. ermöglichen liess. Dabei traten in beiden Fällen quälender Durst mit grösster Trockenheit der Schleimhäute, heftige Kopfschmerzen, Benommenheit, im zweiten Fall sogar starke Unruhe, ferner Pulsbeschleunigung auf 120 resp. 140 Schläge, Atembeschleunigung auf 40 Atemzüge, Hitzegefühl im ganzen Körper und Parästhesien, namentlich Kribbeln in den Fingern auf. Zu Erbrechen kam es nicht, wohl aber im zweiten Fall zu dauerndem heftigen Würgen, wobei nur wenig zäher Schleim entleert wurde. Natürlich wurde den Patienten, die bei dem Versuche eine bewunderungswürdige Energie

zeigten, als sie erklärten, es nun nicht länger aushalten zu können, sofort Wasser gereicht, welches sie gierig literweise tranken und worauf sofort wieder völliges Wohlbefinden eintrat.

Die Untersuchung des Blutes vor und nach dem Durstversuch ergab eine starke Eindickung, Erhöhung der molaren Konzentration und Retention von harnfähigen Stoffen, die folgende Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 5.

Retention harnfähiger Stoffe im Blut beim Durstversuch bei Diabetes insipidus.

	Fall 1		Fall 2	
	normal	nach Dürsten	normal	nach Dürsten
Spezifisches Gewicht . . .	1027	1034	1028	1036
Gefrierpunkt.	0,56	**0,65**	0,56	**0,70**
Trockensubstanz	9,4 pCt.	10,8 pCt.	9,2 pCt.	11,7 pCt.
Wassergehalt	91,6 „	89,2 „	90,8 „	88.3 „
Harnstoff	0,04 „	**0,14** „	0,05 „	**0,18** „

Bei ungenügender Wasserzufuhr entwickelt sich also beim Diabetes insipidus ein **urämisches Krankheitsbild** mit schweren Allgemeinerscheinungen und Zurückhaltung harnfähiger Stoffe im Blute. Würde man den Kranken weiter dürsten lassen, so würde er wahrscheinlich an Harnvergiftung zu Grunde gehen.

Diese Unfähigkeit, selbst bei Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr einen konzentrierten Harn abzusondern, ist das wichtigste und zugleich einfachste Kennzeichen, um den echten Diabetes insipidus von anderen Formen der Polyurie zu unterscheiden.

Einem ähnlichen Konzentrationsunvermögen begegnen wir in der klinischen Pathologie nur noch bei der Schrumpfniere. Darum könnte der Gedanke naheliegend erscheinen, auch beim Diabetes insipidus den Grund dieser Konzentrationsunfähigkeit in einer Erkrankung der Niere zu suchen, durch die eine bei dem Fehlen jedes pathologisch-anatomischen Befundes als funktionell anzusprechende Konzentrationshemmung bedingt würde. Ueber die Schwierigkeiten, die einer solchen Auffassung entgegenstehen, und über die Deutung der bisher geschilderten Versuchsergebnisse werden wir jedoch erst am Schlusse der Arbeit sprechen können im Zusammenhang mit allen anderen Fragen, die sich auf die Pathogenese der Wasserharnruhr erstrecken.

II. Ueber die Entstehung der Durstempfindung.

Unter den subjektiven Erscheinungen des Diabetes insipidus steht an erster Stelle das stark vermehrte Durstgefühl. Es ist naheliegend, die Ursache des Durstes in den Schwankungen der Konzentration und Isotonie des Blutes zu suchen, die bei Ausbleiben der Wasserzufuhr ein-

treten und ihrerseits einen direkten oder indirekten Reiz auf diejenigen Stellen der Grosshirnrinde ausüben, deren Erregung die Durstempfindung zur Folge hat. Experimentelle Untersuchungen über diesen Gegenstand liegen jedoch meines Wissens nicht vor.

Darum möchte ich an dieser Stelle über einige Versuche berichten, die die Abhängigkeit des Durstgefühls von Schwankungen in der Konzentration einzelner Blutbestandteile dartun. Den Anlass zu diesen Untersuchungen gaben Beobachtungen an Tuberkulösen mit Hämoptoe, denen ich zum Zwecke der Blutstillung intravenös hypertonische Kochsalzlösung injizierte. Im Augenblicke der intravenösen Injektion von 10—20 ccm einer 10—25 proz. Kochsalzlösung klagten die Patienten regelmässig über ein plötzlich einsetzendes und derart heftiges Durstgefühl, dass man ihnen sogleich grössere Mengen von Wasser zu trinken geben musste. Das gleiche Verhalten zeigte sich bei Injektion von Kalziumchlorid, (das gleichfalls zur Blutstillung bei Hämoptoe angewendet wurde) und von Harnstoff.

Diese Beobachtung beweist, dass die Erhöhung der Konzentration irgend eines im Blute kreisenden kristalloiden Stoffes augenblickliches Auftreten des Durstgefühls zur Folge haben kann. Dabei braucht die Konzentration dieses Stoffes im Blut nur eine Zunahme um 0,02—0,09 pCt. zu erfahren. Wir sehen also eine Bestätigung des Satzes von Fr. Kraus: „Was für Vorstellungen man sich auch immer über das Durstgefühl bilden mag, davon wird man immer ausgehen müssen, dass Durst schon empfunden wird, bevor Gewebe und Blut absolut auf die „Gewebeflüssigkeit" reduziert sind."

Da das Durstgefühl gemeiniglich mit Sensationen in der Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle verknüpft ist, so kommen als Angriffspunkt des in der veränderten Blutzusammensetzung liegenden „Durstreizes" zwei Organe in Betracht: das Gehirn und die sensiblen Nervenendigungen in der Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle. Zur Entscheidung der Frage, welches von diesen beiden Organen den tatsächlichen Angriffspunkt des Durstreizes darstellt, wurden bei einer Anzahl Patienten, sowie psychologisch geschulter Versuchspersonen folgende Versuche angestellt:

1. Die Mund- und Rachenschleimhaut wurde durch Gurgeln und langsames Hinabschlucken einer kleinen Menge Novokainlösung anästhetisch gemacht und danach 25proz. Kochsalzlösung intravenös injiziert. Die Durstempfindung trat dabei ebenso prompt und unverminder tauf.

2. Nach Eingabe von 1 mg Atropin per os oder subkutan trat in allen Fällen äusserst starke Trockenheit im Munde und Halse auf, die unangenehm empfunden und sich auch objektiv durch das völlige Versiegen der Speichel- und Schleimabsonderung und die Trockenheit der Mund- und Rachenschleimhäute kenntlich machte. Trotzdem trat dabei kein eigentlicher Durst auf, sondern höchstens ein Verlangen, die trockene Schleimhaut mit Wasser zu benetzen, das sich als Bewusstseinszustand von dem des Durstes vollkommen unterschied.

3. Bei Bepinselung der Mund- und Rachenschleimhaut oder Gurgeln und langsamem Herabschlucken konzentrierter Salzlösung tritt ein unangenehmer Salzgeschmack ein, der jedoch von keinerlei Durstgefühl begleitet ist. Auch aus der täglichen Erfahrung ist es ja bekannt, dass beim Essen von gesalzenen Speisen der Durst nicht schon im Augenblicke des Herunterschluckens eintritt, sondern erst später, wenn die Resorption der eingeführten Salzmengen begonnen hat. Die gleiche Beobachtung kann man machen, wenn man Kochsalz oder Harnstoff in Oblaten darreicht (z. B. zur Nierenfunktionsprüfung), wobei der Reiz auf die Geschmacksnervenendigungen ausgeschaltet wird, und nur die dursterregende Wirkung der resorbierten Substanzen überbleibt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass der in der veränderten Blutzusammensetzung liegende Durstreiz nicht an den sensiblen Geschmacksnervenendigungen angreift, sondern im Gehirn. Und zwar müssen wir den Angriffspunkt in die Hirnrinde verlegen, soweit es sich um physische Korrelate von Bewusstseinsvorgängen handelt, während für die unbewusste, automatische Regelung des Wasserbedürfnisses eine Lokalisation in tiefer gelegenen Hirnteilen (Zwischenhirn, verlängertes Mark) in Frage kommt. Ob die (bewusste) Durstempfindung in der Rinde der Schläfenlappenbasis lokalisiert ist, wie Paget annimmt, und ob überhaupt eine Lokalisation in einem eng umschriebenen Gebiet der Hirnrinde existiert, muss weiterer Forschung vorbehalten bleiben[1]).

III. Die Konzentrationsfähigkeit bei Diabetes insipidus im Fieber.

Während unter normalen Verhältnissen eine Steigerung der Konzentrationsfähigkeit beim Diabetes insipidus über ein bescheidenes Mass hinaus nicht möglich ist, tritt dieselbe sofort ein, wenn die Kranken aus irgend einer Ursache fiebern. Dabei kann das spezifische Gewicht des Harns Werte von 1015—1022 erreichen, die somit den normalen Mittelwerten entsprechen. Eine Steigerung darüber hinaus bis zu den normalen Höchstwerten von 1030 und mehr tritt jedoch auch im Fieber nicht ein. Solche Steigerungen der Harnkonzentration im Fieber sind von E. Meyer, Forschbach und Weber, Strubell, Engel, Grote u. a. beobachtet worden.

In dem erstgenannten eignen Falle hatte ich Gelegenheit, das Verhalten der Harnausscheidung während einer Erkrankung an Erysipel des Kopfes zu untersuchen. Die genaueren Angaben über das Verhältnis zwischen Körperwärme, Harnmenge, spezifisches Gewicht, Gefrierpunkt, Valenzzahl, Kochsalz-, Stickstoff- und Phosphorausscheidung sind auf Kurve 11, Taf. VI, zusammengestellt.

Auch in dem dritten Fall (Diabetes insipidus bei syphilitischer Basilarmeningitis) konnte während einer kurzen Fiebersteigerung infolge einer Erkältung (ohne Organbefund) die gleiche Abnahme der Harnmenge und Zunahme der Harnkonzentration beobachtet werden (Kurve 12).

1) Vgl. Leschke, Ueber die Durstempfindung. Arch. f. Psych. (Anton-Festschrift.) 1918. Bd. 59. S. 773.

Die Kurven, Taf. VI, zeigten, dass parallel dem Fieberanstieg ein Anstieg in der Gesamtkonzentration des Harns (spezifisches Gewicht und Gefrierpunkt), sowie in der Konzentration des Kochsalzes, Stickstoffs und Phosphors stattfindet, während umgekehrt die Harnmenge, das heisst die Wasserausscheidung entsprechend absinkt. Bemerkenswert aber ist, worauf bisher noch nicht hingewiesen worden ist, dass dieser Anstieg der Harnkonzentration mit dem Fieber nicht gleichen Schritt hält, sondern mehrere Tage eher wieder absinkt als das Fieber. Der Reiz, den das Fieber auf die Konzentrationsfähigkeit ausübt, scheint sich also bei länger bestehendem Fieber bald zu erschöpfen. Ein weiterer Fall von konzentrierterer Diurese unter dem Einfluss des Fiebers ist am Schluss der Arbeit in Abschnitt VI, d) 10 (Seite 261) beschrieben.

Wir sehen also, dass das Fieber zwar die Konzentrationsfähigkeit stärker erhöht, als es normalerweise möglich ist, dieselbe aber weder auf den beim Gesunden erreichbaren Höchstbetrag zu steigern, noch für eine längere Dauer zu unterhalten vermag.

IV. Die Konzentrationsfähigkeit bei Diabetes insipidus durch Hypophysenextrakt und eine aus dem Hinterlappen der Hypophyse isolierte Substanz.

Die bisherigen Angaben über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf die Diurese lauten widersprechend. Während Oliver Schäfer und Herring sowie Hoskins eine Steigerung der Diurese nach Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt beobachteten, fanden van de Velden, C. Römer, Garnier und Schulmann, Bab, Eisner u. a. eine Verringerung der Diurese und Zunahme der Konzentration bei Versuchen an Tieren und Menschen. Der Widerspruch scheint sich mir dadurch aufzuklären, dass die zeitlichen Bedingungen bei den Versuchen der erst- und letztgenannten Autoren verschiedene waren. In den ersten Minuten nach einer Hypophysininjektion tritt in der Tat die von Schäfer und Herring beobachtete Steigerung der Diurese ein, wovon ich mich bei Versuchen an Kaninchen mit Blasenfistel überzeugen konnte. Diese Steigerung hält jedoch nur 10—20 Minuten vor, um dann einer Verminderung Platz zu machen, die ihrerseits bis zu mehreren Stunden anhalten kann und im Endeffekt die geringe anfängliche Steigerung jedenfalls weit überwiegt. Beim Versuch am Menschen, wo nur die $^1/_2$—1 stündlichen Harnportionen untersucht werden, tritt nur die Hemmung der Wasserausscheidung und Erhöhung der Harnkonzentration in Erscheinung.

Diese Steigerung des Harnkonzentrationsvermögens der Niere durch Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt tritt nun nicht nur beim Gesunden, sondern bemerkenswerterweise auch beim Wasserharnruhrkranken auf. Solche Beobachtungen sind von van de Velden,

Farini[1]), C. Römer, Paguiez und Berge, Lereboulef und Faure-Beaulieu, v. Konschegg und Schuster, Graul, Hoppe-Seyler, H. Strauss, Bab, Eisner, Krämer, Schiff, Matzfeld und Kleeblatt mitgeteilt worden, während Steiger nach Injektion von Pituglandol keine solche Steigerung fand. Die Divergenzen in den Resultaten der verschiedenen Untersucher beruhen darauf, dass meist nur die Tagesmenge des ausgeschiedenen Harns berücksichtigt worden ist.

In den von mir untersuchten Fällen habe ich versucht,

1. die Kurve der Hypophysenextraktwirkung durch $^1/_2$—1stündliche Bestimmung der Harnausscheidung festzustellen,

2. das Verhältnis zwischen der Menge des Hypophysenextraktes und der Dauer und Intensität der harnkonzentrierenden Wirkung zu bestimmen,

3. die Wirkung verschiedener Extrakte aus verschiedenen Hypophysenteilen zu vergleichen und

4. diejenige Substanz zu isolieren, welche die Harnkonzentration verursacht.

a) Versuche mit Hypophysenhinterlappenextrakt.

1. Wirkung auf die Diurese bei Diabetes insipidus.

Zu den Versuchen wurden folgende Extrakte aus dem Hinterlappen von Rinderhypophysen benutzt:

1. Hypophysin (Höchster Farbwerke).
2. Pituglandol (Hoffmann-Laroche),
3. Coluitrin (Freund & Redlich).

Nachdem bei den am Diabetes insipidus leidenden Kranken in einer Vorperiode die normale Tageskurve der Harnabsonderung sowie das Konzentrationsvermögen und die Salzausscheidung geprüft worden waren (vgl. Abschnitt I), wurde ihnen morgens Hypophysenextrakt subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziert und die Harnabsonderung am Versuchstage in $^1/_2$—1stündlichen Zwischenräumen untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist auf Tafel VII und VIII dargestellt.

Diese Versuche haben zu folgenden **Ergebnissen** geführt:

1. Die Injektion von Extrakten aus dem Hypophysenhinterlappen führt bei Diabetes insipidus regelmässig und mit Sicherheit zu einer vorübergehenden Hemmung der Wasserausscheidung und Erhöhung der Harnkonzentration.

2. Diese Hemmung der Wasserausscheidung und Erhöhung der Harnkonzentration geht weit über das Mass dessen hinaus, was beim Konzentrationsverbrauch durch Dürstenlassen erreicht werden kann, und übersteigt auch das Konzentrationsvermögen im Fieber. Dagegen erreicht sie auch bei Anwendung sehr grosser Mengen (20 ccm Hypophy-

---

1) Der Autor wird irrtümlicherweise in der deutschen Literatur durchweg infolge eines einmal erfolgten Druckfehlers „Farmi" geschrieben.

senextrakt intravenös) niemals auch nur annähernd den Höchstwert der normalen Konzentrationsfähigkeit eines Gesunden.

3. Bei Injektion kleiner Mengen von Hypophysenextrakt erreicht die Konzentration ihren Höhepunkt in 1—2 Stunden und ist nach 2 bis 3 Stunden wieder auf das alte Niveau abgesunken. Mit steigender Injektionsmenge erhöht sich die Intensität und Dauer der Wirkung, wobei jedoch die Intensität auch durch die grössten Mengen nicht über ein Konzentrationsvermögen von 1015—1018 spezifischem Gewicht gesteigert werden kann, während die Dauer der Wirkung mit steigender Menge proportional ansteigt, und zwar bei Injektionen von 1 ccm Hypophysenextrakt 2—3 Stunden, von 3 ccm 4—5 Stunden, von 10 ccm etwa 10 Stunden beträgt.

4. Bei Injektion grosser Mengen von Hypophysenextrakt kann es vorübergehend auf der Höhe der Wirkung zu Anurie kommen, die jedoch nie länger als $1/2$ Stunde anhielt und auch in den später mitzuteilenden Versuchen am Gesunden häufig beobachtet wurde.

5. Die Injektion von Hinterlappenextrakt bewirkt nicht allein eine mit der Erhöhung des spezifischen Gewichtes parallel gehende Zunahme der prozentualen Konzentration der Harnbestandteile, sondern auch eine Erhöhung der in der gleichen Zeiteinheit ausgeschiedenen absoluten Menge von Kochsalz, Stickstoff und Phosphat.

6. Die Tagesmenge des Harns erfährt nur nach Injektion grösserer Mengen von Hinterlappenextrakt eine geringe Abnahme, das spezifische Gewicht eine geringe Steigerung, bei Injektion kleiner Mengen jedoch nicht.

7. Verabreichung von Hypophysenextrakt per os selbst in grossen Mengen ist ohne Einfluss auf die Harnabsonderung.

8. Die Wirkung der Hypophysentherapie bei Diabetes insipidus ist eine rein symptomatische, die wenige Stunden nach der Injektion aufhört. **Eine dauernde Beeinflussung der Erkrankung ist in keinem Falle gelungen.**

9. Eine Steigerung der Hypophysinwirkung durch gleichzeitige Injektion von Suprarenin ist nicht möglich. Eher scheint eine geringe Abschwächung dadurch einzutreten.

10. Die Injektion selbst grosser Mengen von Hypophysenhinterlappenextrakt ist gefahrlos. Als Nebenwirkungen wurden beobachtet: bei subkutaner und intramuskulärer Injektion eine geringe, einige Stunden anhaltende Empfindlichkeit der Injektionsstellen, bei intravenöser Injektion Blässe des Gesichts, mitunter leichtes Uebelsein und Schwindelgefühl, anfängliche Pulsbeschleunigung mit geringer Blutdrucksteigerung und nachfolgender Pulsverlangsamung mit geringer Blutdruckerniedrigung.

2. Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Diurese bei Gesunden und bei der Rekonvaleszentenpolyurie.

Die Versuche über die Wirkung des Hinterlappenextraktes auf die Diurese bei Gesunden sowie bei Rekonvaleszentenpolyurie sollen aus-

führlicher im folgenden Abschnitt besprochen werden, wo die harnkonzentrierende, wasserausscheidungshemmende und salzausscheidungsfördernde Wirkung eines aus dem Hypophysenhinterlappen isolierten Polypeptides nachgewiesen wird. Hier sei nur so viel festgestellt, dass die harnkonzentrierende Wirkung des Hinterlappenextraktes bei Gesunden und bei der Rekonvaleszentenpolyurie ebenso zu Tage tritt wie beim Diabetes insipidus. Die Resultate bei Gesunden stimmen mit den von W. Frey und Kumpiess nach Pituglandolinjektion gewonnenen Ergebnissen völlig überein.

3. Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes bei Nierenkranken.

Die von Schäfer, Magnus und Herring festgestellte diuretische Wirkung des Hypophysenextraktes hat Glässner veranlasst, dessen Wirkung bei Nierenkranken zu untersuchen. Er glaubt auch, bei einigen Fällen eine Verbesserung der Diurese erzielt zu haben. Angesichts der in den obigen Versuchen zu Tage getretenen harnkonzentrierenden Wirkung des Hinterlappenextraktes war ein solches Verhalten bei Nierenkranken von vornherein wenig wahrscheinlich, wenn auch immerhin eine durch das Hypophysin vermehrte Ausscheidung der absoluten Salz- und Harnstoffmenge sich hier als nützlich hätte erweisen können. Jedoch zeigten die an dem grossen Nephritikermaterial meines Lazarettes ausgeführten Untersuchungen, dass ein diuresefördernder Einfluss von Hypophysininjektionen nicht nachweisbar war, vielmehr beim Stundenversuch immer nur die harnkonzentrierende Wirkung hervortrat.

Ferner musste es von Interesse sein, zu untersuchen, ob eine organisch bedingte Konzentrationseinschränkung durch Injektion von Hypophysenextrakt ebenso gebessert werden kann wie die rein funktionellen Charakter tragende Konzentrationshemmung beim Diabetes insipidus. Zu diesem Zwecke injizierte ich einer Reihe von Nierenkranken, deren oberste Konzentrationsgrenze ich vorher durch den Durstversuch festgestellt hatte, Hinterlappenextrakt bei einem zweiten Durstversuch. Einige Fälle mögen hier angeführt werden.

Fall	Krankheit	Höchstkonzentration	
		ohne Hypophysin	mit Hypophysin
Pr.	Sekundäre Schrumpfniere	1015	1012
Br.	Sekundäre Schrumpfniere	1014	1016
M.	Nierensklerose	1021	1020
Eh.	Hämorrhagische Nephritis	1018	1019
T.	Maligne Nierensklerose . .	1013	1013

Diese Versuchsergebnisse zeigen also, dass eine organisch bedingte Konzentrationseinschränkung der Niere durch Hypophysenhinterlappenextrakt nicht behoben werden kann. Auch

hieraus geht der mehr funktionelle Charakter der Konzentrationshemmung beim Diabetes insipidus hervor. Eine Förderung der Diurese bei Nierenkranken durch Hypophysininjektion konnte gleichfalls nicht erzielt werden.

b) Versuche mit Vorderlappenextrakt.

Für die Versuche mit Vorderlappenextrakt an Gesunden und Wasserharnruhrkranken wurden folgende Präparate verwandt:

1. Hypophysenvorderlappenextrakt (Höchster Farbwerke).
2. Hypophysenvorderlappenextrakt (Freund & Redlich).
3. Ein von mir nach Entfernung der äusseren Schicht des Vorderlappens hergestelltes Extrakt aus Rinderhypophyse.

Der Vorderlappen der Rinderhypophyse ist an der Oberseite von einer dünnen Schicht von Epithelzellen überzogen, die der Pars intermedia angehört und sorgfältig abpräpariert werden muss. Geschieht das nicht, so bekommt man in den Vorderlappenextrakt auch Stoffe aus der Pars intermedia und dem Hinterlappen. Darauf beruht es, dass manche Hypophysenvorderlappenextrakte, wie z. B. ein mir von den Höchster Farbwerken freundlicherweise zur Verfügung gestelltes Präparat, eine harnkonzentrierende Wirkung besitzen, die reinen Vorderlappenextrakten nicht zukommt. Ein von der Fabrik für organtherapeutische Präparate Dr. Freund & Dr. Redlich hergestellter Extrakt aus besonders sorgfältig isoliertem Hypophysenvorderlappen sowie ein von mir selbst hergestellter Vorderlappenextrakt zeigten keinerlei Wirkung auf die Diurese.

Die Versuche über die Wirkung des Vorderlappenextraktes bei Diabetes insipidus wurden in der im vorigen Abschnitt beschriebenen Weise durchgeführt, indem nach Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakt in $^1/_2$—1stündigen Intervallen die Harnabsonderung untersucht wurde.

Die Versuche beim Gesunden wurden so angestellt, dass die Ausscheidung von $1^1/_2$ Liter Wasser an einem Tage ohne und an einem folgenden mit Injektion von Vorderlappenextrakt bestimmt wurde.

Diese Versuche ergaben, dass der Vorderlappen der Hypophyse keine Stoffe enthält, die eine Hemmung der Wasserausscheidung und Zunahme der Harnkonzentration bewirken. Dagegen sind solche Stoffe in der Pars intermedia ebenso wie im Hinterlappen enthalten.

c) Die Wirkung der isolierten Substanzen aus dem Hypophysenhinterlappen auf die Harnabsonderung.

Aus dem eiweissfreien Hypophysenhinterlappenextrakt lassen sich mit Hilfe fraktionierter Fällung verschiedene Substanzen isolieren, deren Wirksamkeit auf die Harnabsonderung in den folgenden Versuchen an Gesunden und an Wasserharnruhrkranken geprüft wurde. Die Isolierung

dieser Substanzen geschah nach den folgenden im Laboratorium der Höchster Farbwerke ausgearbeiteten Verfahren:

Wässrige Extrakte aus den Hinterlappen von Rinderhypophysen werden enteiweisst, und das eiweissfreie Filtrat mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und mit Barytlauge zerlegt. Die überstehende Flüssigkeit wird filtriert, der überschüssige Baryt durch Schwefelsäure gefällt, und die schwefelsaure Lösung im Vakuum eingedampft. Hierbei kristallisiert ein gelblich gefärbtes schwefelsaures Salz aus, das sich leicht mit schwachsaurer Reaktion in Wasser löst, in Alkohol, Aether, Chloroform und Azeton dagegen schwerlöslich resp. unlöslich ist. Dieses schwefelsaure Salz stellt das **Hypophysin** dar, welches die physiologisch wirksamen Bestandteile des Hypophysenhinterlappens enthält. (Wirkung auf Uterus, Herz und Gefässe, Nieren.) Das Hypophysin ist linksdrehend, gibt in alkalischer Lösung bei Zusatz von diazotierter Sulfanilsäurelösung eine Rotfärbung (Paulysche Reaktion) und mit Kupfersulfat Violettfärbung (Biuretreaktion), in neutraler Lösung mit Ninhydrin beim Kochen Violettfärbung.

Dieses Hypophysin ist jedoch keine einheitliche Substanz, sondern lässt sich durch wiederholte fraktionierte Fällung mit Pikrinsäure und Methylalkohol in eine Reihe von Bestandteilen zerlegen, die ihrerseits jedoch als einheitliche Körper angesehen werden müssen.

1. Fraktion I bildet mit Pikrinsäure ein in Wasser schwerlösliches Salz. Das schwefelsaure Salz ist dagegen in Wasser leicht löslich, schwer löslich in Alkohol, Aether, Azeton, optisch linksdrehend ($[\alpha]D = -54{,}02^0$) und gibt positive Paulysche, Biuret- und Ninhydrinreaktion.

2. Fraktion II bildet ein in Wasser leicht lösliches pikrinsaures Salz. Auch das schwefelsaure Salz ist leicht wasserlöslich, dagegen schwer löslich in Alkohol, Aether, Azeton und Chloroform. Die wässrige Lösung ist linksdrehend ($[\alpha]D = -27{,}17^0$) farblos, und gibt schwach saure Reaktion. Die Pauly'sche, Biuret- und Ninhydrinreaktion sind positiv. Der Körper hat den Charakter eines Polypeptides und spaltet beim Zusammenbringen mit Alkali sofort eine flüchtige Aminbase ab.

3. Fraktion III ist im Gegensatz zu Fraktion I und II leicht löslich in Methylalkohol. Ebenso ist es leicht löslich in Wasser, dagegen schwer löslich in reinem Methylalkohol, Aether und Azeton. Das optische Drehungsvermögen beträgt ($\alpha[D] = -39{,}25$). Das pikrinsaure Salz ist ebenso wie das schwefelsaure Salz leicht wasserlöslich. Die Pauly'sche, Biuret- und Ninhydrinreaktion sind positiv.

4. Fraktion IV wird gewonnen, indem die nach fraktionierter Ausfällung von Fraktion I, II und III zurückbleibende Mutterlauge im Vakuum eingedampft wird. Es bleibt dabei eine spröde, glasartige Masse zurück, die stark hygroskopisch ist, sich in Wasser und Alkohol leicht, in Aether und Azeton schwer löst. Das optische Drehungsvermögen beträgt ($\alpha[D] = -21{,}26$). Die Pauly'sche Reaktion ist positiv, die Ninhydrin- und Biuretreaktion negativ.

Mit diesen aus dem Hypophysenhinterlappen isolierten Substanzen wurden Versuche angestellt, um ihren Einfluss auf die Diurese bei Diabetes insipidus-Kranken und bei Gesunden zu prüfen. Die Versuche wurden wieder so ausgeführt, dass nach Injektion der betreffenden Substanz in wässriger Lösung bei Diabetes insipidus-Kranken die halb- bis einstündige Harnabsonderung bestimmt wurde (Menge, spezifisches Gewicht, Kochsalz und Harnstoff). Eine Zunahme der Harnkonzentration konnte bei dem unter frei gewählter Flüssigkeitszufuhr nur in sehr engen Grenzen schwankenden spezifischen Gewicht (1001—1005) leicht erkannt werden.

Bei den Versuchen an Gesunden musste dagegen Sorge getroffen werden, die normalerweise im Laufe des Tages auftretenden Schwankungen der Stundenmenge des ausgeschiedenen Harns und ihres spezifischen Gewichtes auszuschalten oder eine einwandsfreie Vergleichskurve zu gewinnen. Hierzu wandte ich zwei Methoden an:

1. Die Verabreichung von halbstündlich $^1/_4$ Liter Wasser. Hierdurch wird eine bezüglich der Menge und des spez. Gew. einigermassen gleichmässige Harnabsonderung erzielt, die den Einfluss eines in stärkerem Grade harnkonzentrierenden Mittels deutlich erkennen lässt.

2. Die Ausscheidung von $1^1/_2$ Liter Wasser wurde im Vierstundenversuch geprüft, und zwar erst ohne, dann mit gleichzeitiger Injektion der Hypophysensubstanz. Die hierbei zutage tretenden Unterschiede sind besonders augenfällig.

1. Harnkonzentrierende Wirkung der aus dem Hypophysenhinterlappen isolierten Polypeptide bei Diabetes insipidus.

Die Ergebnisse der einschlägigen Versuche sind in den Kurven 14 bis 36 auf Tafel VII und VIII wiedergegeben. Die harnkonzentrierende Wirkung der Fraktion II geht namentlich aus den Versuchen an Fall 1 und 2 deutlich hervor. Vergl. die Zusammenfassung der Resultate S. 227.

Auch bei dem 3. Fall von Diabetes insipidus wurde die Wirkung der isolierten Polypeptide aus dem Hypophysenhinterlappen auf die Diurese untersucht. Da dieser Kranke jedoch neben dem Diabetes insipidus resp. auf denselben aufgepropft noch eine starke hysterische Polydipsie besass und nur mit Mühe zu bewegen war, sein ursprüngliches Flüssigkeitsquantum von 20 Litern auf 10—12 Liter zu reduzieren, er überdies eine Abneigung gegen alle Massnahmen bezeugte, die eventuell eine Abnahme der von ihm für nötig erachteten Flüssigkeitszufuhr zur Folge haben könnten, waren die Versuche bei ihm nicht so einwandsfrei wie bei den anderen Fällen und die Konzentrationssteigerung durch die Injektion von Hypophysin, Coluitrin und den isolierten Polypeptiden nur eine geringe. Immerhin stieg die Harnkonzentration auch in diesem Falle nach Injektion von Fraktion II auf 1012—1014, während nach Injektion der übrigen Fraktionen entweder keine oder nur eine Erhöhung des spez. Gew. auf 1009, also nicht über den beim Durstversuche erreichten Höchstwert hinaus, erzielt wurde.

2. Harnkonzentrierende Wirkung des Polypeptides bei nervöser Polydipsie und Rekonvaleszentenpolyurie.

Auch bei der nervösen Polydipsie und der Rekonvaleszentenpolyurie zeigte sich die harnkonzentrierende Wirkung des aus dem Hinterlappen der Hypophyse isolierten Polypeptides Fraktion II, während die übrigen Fraktionen keine eindeutige Wirkung erkennen liessen. Allerdings ist die Beurteilung der Versuche an diesen Kranken nicht so einwandsfrei mögiich wie beim Diabetes- insipidus-Kranken, weil bei ihm das Konzentrationsvermögen erhalten ist und daher bei Beschränkung der Wasserzufuhr auch normalerweise eine genügende Konzentration eintritt, während bei freigewählter Flüssigkeitszufuhr sehr oft die starke Polydipsie den Kranken zu einer Aufnahme grösserer Wassermengen als nötig veranlasst und dadurch die konzentrierende Wirkung sowohl des Hypophysins wie seiner isolierten Fraktionen verdeckt wird. Trotzdem lassen auch diese Versuche die harnkonzentrierende Wirkung der genannten Präparate erkennen.

3. Harnkonzentrierende Wirkung des Hypophysenpolypeptides beim Gesunden.

Sehr deutlich tritt die harnkonzentrierende Wirkung des aus dem Hypophysenhinterlappen gewonnenen Polypeptides „Fraktion II“ beim Gesunden zutage, während die übrigen Fraktionen eine sehr viel geringere und nicht so eindeutige Wirkung erkennen lassen.

Um die Wirkung eines Mittels auf die Diurese beim Gesunden darzutun, ist es nötig, zuerst eine Vergleichskurve der Harnausscheidung zu gewinnen. Hierfür kommen zwei Möglichkeiten in Betracht.

1. Durch halbstündige Verabreichung von $^1/_4$ Liter Wasser kann man eine annähernd gleichmässige Diurese durch mehrere Stunden hindurch erzeugen. Injiziert man während des Verlaufs dieser gleichmässigen Kurve Hypophysenextrakt, so zeigt sich deutlich der durch die harnkonzentrierende Wirkung bedingte Ausschlag (Tabelle 6).

2. Noch deutlicher wird dieser Ausschlag, wenn man als Vergleichskurve die 4stündige Ausscheidung eines auf einmal getrunkenen Quantums von $1^1/_2$—2 Litern Wasser, das heisst also den zur Nierenfunktionsprüfung gebräuchlichen Wasserversuch nimmt. Macht man diesen Versuch, der unter normalen Verhältnissen beim gleichen Menschen immer annähernd gleiche Ergebnisse hat, einmal ohne und einmal mit Injektion des Hypophysenpolypeptides, so tritt aufs deutlichste die Hemmung der Wasserausscheidung und die Zunahme der Harnkonzentration hierbei zutage. Tabelle 6 veranschaulicht dieses Ergebnis, wobei der normale Kontrollversuch links, der Versuch mit Hinterlappenextrakt Fraktion II rechts gezeichnet ist. Weitere Versuche siehe Kurven 38 und 39 auf Tafel VIII.

Tabelle 6.

Harnkonzentrierende Wirkung des Polypeptides „Fraktion II“ aus dem Hypophysenhinterlappen beim Gesunden. Hemmung der Wasserausscheidung und Zunahme der Konzentration nach Wassertrinken (Verdünnungsversuch).

Stunde	Gesunder 1, 2000 ccm Wasser getrunken				Gesunder 2, 1700 ccm Wasser getrunken			
	Normal		**2 ccm Frakt. II**		Normal		**2 ccm Frakt. II**	
	Harnmenge	Spez. Gewicht	Harnmenge	Spez. Gewicht	Harnmenge	Spez. Gewicht	Harnmenge	Spez. Gewicht
8—9	600	1002	—!	—!	420	1005	120	**1010**
9—10	700	1001	—!	—!	600	1001	200	1007
10—11	450	1003	250	1005	650	1000:5	100	**1014**
11—12	255	1004	100	**1020**	140	1009	200	**1013**
Summe	**2006**	**1003**	**350**	**1012**	**1810**	**1004**	**620**	**1011**

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit der Wirkung der isolierten Bestandteile des Hypophysenhinterlappens auf Blutdruck, Atmung und Uterus, wie sie aus den Tierversuchen von Fühner hervorgehen, so ergibt sich folgendes:

1. Fraktion I: Hat zwar mässig starke Wirkung auf den Blutdruck, jedoch nur sehr geringe Wirkung auf Atmung, Uterus und Diurese.

2. Fraktion II: Hat starke Wirkung auf Blutdruck, Atmung, Uterus und stärkste Wirkung auf die **Diurese.**

3. Fraktion III: Hat starke Wirkung auf Blutdruck, Atmung, die stärkste Wirkung auf die Gebärmutter, dagegen keine auf die Diurese.

4. Fraktion IV: Besitzt nur schwache Wirkung auf Blutdruck, Atmung und Diurese, dagegen starke Gebärmutterwirkung.

Tabellarisch zusammengefasst verhält sich also die Wirkung der isolierten Hinterlappensubstanzen folgendermassen:

Tabelle 7.

Wirkung der isolierten Substanzen aus dem Hypophysenhinterlappen auf Atmung, Blutdruck, Uterus und Harnabsonderung.

Substanz	Atmung	Blutdruck	Uterus	Harn-konzentration
Fraktion I	+	++	+	+
„ II	+++	+++	+++	++++
„ III	++++	+++	++++	0 —(+)
„ IV	+	+	+++	+

d) Die Wirkung der Hypophysenhinterlappensubstanzen auf Kreislauf und Atmung.

Bei den vielfachen Injektionen des Hypophysenhinterlappenextraktes und der aus ihm gewonnenen Fraktionen wurden häufig Wirkungen auf den Kreislauf beobachtet, die bei den spärlichen und einander zum Teil widersprechenden bisher vorliegenden Angaben der Literatur eine eingehende Untersuchung wünschenswert erscheinen liessen. Zu diesem Zwecke injizierte ich einer Reihe von Herzgesunden und von Patienten mit Herzneurose Hypophysin und die aus ihm gewonnenen Fraktionen intramuskulär und intravenös. Dabei wurde vor und nach der Einspritzung der Puls gezählt, der Blutdruck gemessen und das Elektrokardiogramm aufgenommen, in manchen Fällen ausserdem der Arterienpuls, Spitzenstoss und die Atmung aufgezeichnet. Einige ausgewählte Originalkurven sind in Taf. IX u. X autotypisch reproduziert.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind die folgenden:

1. Subkutane und intramuskuläre Injektion von Hinterlappenextrakt bleibt meist ohne Einfluss auf die Atmung.

2. Intravenöse Injektion führt namentlich bei Verabreichung grösserer Mengen (5—10 ccm) in den meisten, wenn auch keineswegs in allen Fällen zu einem Absinken der Pulsfrequenz und des Blutdrucks, das verschieden lange, von ein Viertel bis zu mehreren Stunden dauern kann. Dieses Absinken der Pulsfrequenz tritt sowohl bei Patienten

mit langsamem Puls wie mit hochgradiger Tachykardie auf, von denen ich bei dem reichhaltigen Material an nervösen Kriegsherzen eine ganze Reihe untersuchen konnte, es kann aber auch in beiden Fällen ausbleiben. Ebenso tritt die Blutdrucksenkung sowohl bei niedrigem, ausgesprochener jedoch bei erhöhtem Blutdruck auf. Hier seien nur einige Fälle angeführt:

a) Be., normales Herz.
Puls 75, nach Injektion von 3 ccm Hypophysin: 55,
Blutdruck 90/115, " " " 3 " " 80/100 mm Hg
(nach *Recklinghausen*).

b) Heu., normales Herz.
Puls 63, nach Injektion von 3 ccm Hypophysin: 54,
Blutdruck 90/120, " " " 3 " " 90/110 mm Hg
Ausgesprochene Sinusarrhythmie.

c) Ha., Kugelherz, nervöse Tachykardie.
Puls 120, nach Injektion von 2 ccm Fraktion II: 104,
Blutdruck 90/120, " " " 2 " " II: 80/105 mm Hg

d) So., nervöse Tachykardie.
Puls 160, nach Injektion von 5 ccm Fraktion II: 120,
Blutdruck 97/145, " " " 5 " " II: 80/110 mm Hg

e) Derselbe.
Puls 148, nach Injektion von 5 ccm Fraktion III: 140,
Blutdruck 90/150, " " " 5 " " III: 75/110 mm Hg

f) Fa., Kugelherz, nervöse Tachykardie.
Puls 112, nach Injektion von 5 ccm Fraktion II: 92,
Blutdruck 75/110, " " " 5 " " II: 65/105 mm Hg

g) Derselbe.
Puls 100, nach Injektion von 5 ccm Fraktion III: 70,
Blutdruck 75/110, " " " 5 " " III: 70/105 mm Hg.

Zuweilen kommt es unmittelbar nach der Injektion zunächst zu einer kurzdauernden, oft nur wenige Sekunden langen Erhöhung von Pulsfrequenz und Blutdruck. Auch vasomotorische Erscheinungen, namentlich starkes *Erblassen* des Gesichtes wird häufig unmittelbar nach der intravenösen Injektion beobachtet.

3. Viele Fälle, vor allem solche mit gesteigerter Vaguserregbarkeit, zeigen nach der intravenösen Injektion des Hinterlappenextraktes eine ausgesprochene und hochgradige *Sinusarhythmie*, die nicht von der Atmung abhängig ist, sowie Ausfall von Herzschlägen (Sinus auricular-Block). In einem Falle, der auch sonst häufig Extrasystolen hatte, vor der Injektion jedoch davon frei war, trat nach derselben eine Periode von *Pulsus bigeminus* ein.

4. Die Wirkung auf die Atmung äussert sich in *periodischem Atemstillstand* (Taf. X, Kurve 11).

5. Diese Wirkungen auf Kreislauf und Atmung traten in gleicher Weise nach Injektion von Hypophysin wie von Fraktion II und III auf,

nicht dagegen von Fraktion I und IV. In Uebereinstimmung mit den Tierversuchen von Führer ergibt sich hieraus, dass Fraktion II und III die Träger der Kreislaufwirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes sind.

e) Die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes auf den Stoffwechsel.

Schon die Versuche über die harnkonzentrierende Wirkung des Hinterlappenextraktes bei Gesunden sowie bei Fällen von Polyurie haben gezeigt, dass eine Beeinflussung der gesamten Tagesbilanz bezüglich des Gesamtstoffwechsels von Stickstoff, Harnstoff, Kochsalz und Phosphaten nicht erkennbar ist. Zur Kontrolle dieses Resultates wurden jedoch noch Stoffwechselversuche nach Injektion von Hypophysenextrakt an Kaninchen und Hunden ausgeführt, wobei die gesamte Wärmeproduktion gemessen wurde. Auch diese Versuche zeigten, dass dem Hypophysenhinterlappenextrakt sowie der die Diurese so besonders stark beeinflussenden Fraktion II ein Einfluss auf den Stoffwechsel nicht zukommt.

Die Stoffwechselversuche wurden in dem Respirationskalorimeter unserer Klinik ausgeführt. Die Registrierung der von dem Tiere erzeugten Wärme geschieht bei diesem Apparat selbsttätig durch das Pyrometer von Siemens & Halske (an Stelle des Rubner'schen Volumeters). Der Pyrometer registriert nur die produzierte Wärme und ist vom Drucke ganz und gar unabhängig. Zur Kontrolle des Pyrometers dienen sehr feine Thermometer, die auf 0,05 ^{0} C geaicht und in demselben Kalorimeterraume versenkt sind, der die Platinspirale des Pyrometers enthält, ebenso auch weitere Thermometer, welche die Temperatur des umgebenden Wasserbades angeben.

Während aller Versuche, die meist 24 Stunden in Anspruch nahmen, wurde der gesamte Stoffwechselapparat Tag und Nacht stündlich kontrolliert, namentlich wurden alle Thermometer stündlich abgelesen und die Ablesungen notiert.

Die Registrierung der produzierten Wärme durch das Pyrometer erfolgt in Abständen von einer Minute auf langsam rotierendem Registrierpapier. Die so gewonnenen Kurven geben also ein getreues Abbild der gesamten Wärmeproduktion in jeder Minute. Gerade hierin liegt ein weiterer, wesentlicher Vorzug des Pyrometers. Die Reproduktion der Kurven muss aus Raummangel unterbleiben.

f) Zusammenfassung.

Die wichtigsten **Ergebnisse** dieser Versuche sind die folgenden:

1. Aus dem Hinterlappen der Hypophyse lässt sich eine kristallinische Substanz von Polypeptidcharakter isolieren, die die Pauly'sche, Biuret- und Ninhydrinreaktion gibt, mit Alkali eine flüchtige Aminbase abspaltet, sich in Wasser mit schwachsaurer Reaktion leicht löst, in andern Lösungsmitteln dagegen nicht, und linksdrehend ist. Dieser Substanz kommt das Vermögen zu, bei Gesunden wie bei Fällen von Diabetes insipidus und Rekonvaleszentenpolyurie eine Abnahme der Wasserausscheidung und Zunahme der prozentualen und absoluten Salz- und Harnstoffausscheidung und der Gesamtkonzentration des Harns zu bewirken.

2. Die übrigen aus dem Hinterlappen isolierten Substanzen (Fraktion I, III und IV) besitzen keine oder nur geringe Wirkung auf die Harnkonzentration.

3. Die physiologischen Wirkungen der verschiedenen Substanzen des Hypophysenhinterlappens gehen nicht miteinander parallel. Die Wirkung auf die Atmung kommt Fraktion II und III zu, die auf den Blutdruck Fraktion I—III, am stärksten Fraktion II und III, die auf die Harnabsonderung Fraktion II.

4. Durch Steigerung der injizierten Menge von Fraktion II lässt sich ebensowenig wie durch Kombination mit den übrigen Bestandteilen des Hinterlappens eine Steigerung der Harnkonzentration bei Diabetes insipidus über ein gewisses Mass hinaus erzielen, das nur halb so hoch liegt (spezifisches Gewicht 1016), wie das Maximum der normalen Konzentrationsfähigkeit beim Gesunden (spezifisches Gewicht 1032).

5. Histamin (β-Imidazolyläthylamin) hat keine Wirkung auf die Harnabsonderung.

6. Die Wirkung der Fraktion II des Hinterlappenextraktes auf den Blutdruck besteht in einer anfänglich geringen Erhöhung und einem späteren Absinken bis zu 20 mm Quecksilber, die jedoch selbst bei intravenöser Injektion nicht in allen Fällen deutlich nachweisbar ist. Die Pulsfrequenz wird entsprechend anfangs meist leicht beschleunigt und sodann verlangsamt. In vielen Fällen kommt es zu starker vom Sinus ausgehender Arhythmie und Ausfall von Herzschlägen in einem Falle trat Extrasystolie (Pulsus bigeminus) auf.

7. Ein Einfluss auf den Stoffwechsel kommt dem Hypophysenhinterlappenextrakt und den aus ihm gewonnenen Substanzen nicht zu.

V. Beziehungen des Diabetes insipidus zur Hypophyse.

a) Diabetes insipidus bei Hypophysenerkrankungen.

Seit der Entdeckung des Einflusses der Hypophyse auf die Diurese und seit der Beobachtung der ersten Fälle von Hypophysenerkrankungen mit Diabetes insipidus hat man der Hypophyse eine wichtige Rolle für das Zustandekommen der Wasserharnruhr zuerkannt. Dabei hat jedoch die Ansicht über die Art dieser Rolle in den letzten Jahren eine völlige Umkehrung erfahren. Während man früher auf Grund der Tierversuche von Schaefer, Magnus und Herring annahm, dass die Hypophyse die Diurese im Sinne einer Polyurie fördere und daher der Diabetes insipidus auf einer erhöhten Tätigkeit des Hypophysenhinterlappens beruhe, ist die augenblickliche, namentlich durch van den Velden und Farini, sowie durch C. Römer und Simmonds begründete Ansicht die, dass der Hinterlappen der Hypophyse die Wasserdiurese hemme und die Harn-

konzentration erhöhe, so dass die Ursache des Diabetes insipidus in der Verminderung oder dem Fehlen dieser Funktion des Hinterlappens zu suchen sei.

Diese zur Zeit herrschende Ansicht von der Bedeutung der Hypophyse für das Zustandekommen des Diabetes insipidus stützt sich einmal auf Tierversuche von Cushing, bei denen nach Exstirpation der Hypophyse nicht selten Polyurie eintrat, sodann und vor allem aber auf die Beobachtung klinischer Fälle von Diabetes insipidus bei Hypophysenerkrankung. In der Tat ist das Zusammentreffen dieser beiden Erkrankungen ein recht auffälliges. Wenn ich die bisher in der Literatur niedergelegten Beobachtungen kurz zusammenstelle, so ergibt sich, dass Diabetes insipidus bei folgenden Erkrankungen der Hypophyse beobachtet worden ist:

1. Verletzung der Hypophyse. Frank berichtet über einen Fall von Diabetes insipidus nach Revolverschuss, wobei nach seiner Ansicht die Hypophyse durch die Kugel geschädigt worden ist; nach dem Röntgenbilde sitzt jedoch die Kugel über dem Türkensattel an oder in der Basis des Zwischenhirns. In den Fällen von Madelung und Behr bestand eine Schussverletzung der Hypophyse ohne Polyurie.

2. Akromegalie (Fr. Schultze und Jores, v. Strümpell, Monteverdi und Torrachi, Bochi und Goggi, Neufeld, Pflüger, Trachtenberg, Zack, Cushing, Heinicke).

3. Bei Dystrophia adiposo-genitalis (Fröhlich, Zach, Fuchs, Goetzel und Erdheim, Bartels, Cagnetto, Uhthoff, Schmidt, Cushing, Epstein, Falta [Fall 34, 35, 36, 37, 38, 44]). v. Frankl-Hochwart fand unter 97 Fällen von Hypophysentumoren ohne Akromegalie nur 7 mal Diabetes insipidus.

4. Bei Hypophysengangsgeschwülsten (Erdheim, v. Meyenburg, Bartels, Finkelnburg). In diesen Fällen war die Hypophyse selbst jedoch intakt.

5. Bei Karzinommetastasen (Erdheim, Simmonds, Römer, E. Fraenkel, Schmorl).

6. Bei Basistumoren mit Uebergreifen auf die Hypophyse (C. Römer, Simmonds, Fleckseder, Berblinger, Goldzieher).

7. Bei Sarkom der Hypophyse (Rosenhaupt, Rath).

8. Bei Tuberkulose der Hypophyse (Hagenbach, v. Meyenburg, Berelli). In dem Falle von Hagenbach bestand jedoch nur ein Tuberkel im Infundibulum an der Zwischenhirnbasis, während die Hypophyse selbst normal war.

Wenn somit auch von einem gesetzmässigen Zusammentreffen von Hypophysenerkrankung und Diabetes insipidus keine Rede ist, so ist die Koïnzidenz in den genannten Fällen doch eine auffallende und darf bei theoretischen Erwägungen über die Pathogenese des Diabetes insipidus

nicht ausseracht gelassen werden. Ist doch sogar ihre diagnostische Bedeutung eine so grosse, dass man beim Vorliegen einer zur Metastasenbildung neigenden Erkrankung (Geschwülste, Tuberkulose) aus einer plötzlich sich entwickelnden Polyurie mit dem Kennzeichen des Diabetes insipidus auf eine Metastasenbildung in der Hypophyse mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen kann.

b) Ausbleiben des Diabetes insipidus bei Erkrankung, Zerstörung und Entfernung der Hypophyse.

So bestechend diese von den meisten Autoren vertretene Annahme über die Entstehung des Diabetes insipidus durch eine mangelhafte Funktion des Hypophysenhinterlappens auch beim ersten Anblick erscheinen mag, so stehen ihr doch experimentelle und klinische Bedenken entgegen, die mir nicht mit ihr vereinbar zu sein scheinen. Bestände nämlich diese Annahme zu Recht, so müsste bei Entfernung der Hypophyse, resp. ihres Hinterlappens im Tierversuch oder bei Zerstörung dieser Teile durch Erkrankung beim Menschen notwendigerweise Diabetes insipidus eintreten, da ja dabei die harnkonzentrierende Funktion der Hypophyse völlig wegfällt.

Die zur Widerlegung der Theorie von der hypophysären Entstehung des Diabetes insipidus führenden fremden und eignen Tierversuche und namentlich auch die in der Literatur verstreuten und meist aus andern Gesichtspunkten heraus mitgeteilten Beobachtungen sollen im folgenden im Zusammenhang besprochen werden.

1. Exstirpation der Hypophyse bei Tieren.

Während die älteren Versuche, die Hypophyse zu entfernen (Horsley, Dastre, Gley, Marinesco u. a.) wegen technischer Unzulänglichkeit zur Entscheidung unserer Frage nicht verwertbar sind, lehren die neueren übereinstimmend, dass die Entfernung des Hypophysenhinterlappens sowohl wie der gesamten Hypophyse ohne bleibenden Einfluss auf die Diurese sind. Paulesco entfernte die Hypophyse auf dem temporalen Wege bei 22 Hunden und 2 Katzen und berichtet in keinem Fall über die Veränderung der Diurese, namentlich auch nicht bei 5 Tieren mit isolierter Entfernung des Hinterlappens, die dieselbe bis zu 2 Jahren ohne Krankheitserscheinungen überlebten. Zu dem gleichen Ergebnis kam Biedl bei über 50 Hypophysenexstirpationen. Weder nach totaler Exstirpation der Hypophyse, die ebenso wie in den Versuchen von Paulesco, in kurzer Zeit zum Tode führte, noch nach vollständiger Entfernung des Hinterlappens, noch schliesslich nach partieller Entfernung des Vorderlappens wurden Veränderungen in der Harnabsonderung beobachtet. Auch Cushing, der wohl die grösste Zahl von Hypophysenexstirpationen, gleichfalls auf temporalem Wege, ausgeführt

hat, fand zwar in den meisten Versuchen, namentlich nach Eingriffen am Hypophysenvorderlappen, eine kurzdauernde Polyurie (und Glykosurie), jedoch niemals bleibende Veränderung der Harnausscheidung. Die isolierte Entfernung des Hinterlappens wurde ohne Ausfallserscheinungen ertragen, während nach Entfernung des Vorderlappens ebenso wie der ganzen Hypophyse eine bei jüngeren Tieren langsamer, bei älteren rascher zum Tode führende Kachexie eintrat. Aschner entfernte in seinen Versuchen die Hypophyse von der Mundhöhle aus, wobei die Tiere monatelang am Leben erhalten werden können, wenn das Infundibulum nicht zu hoch an der Zwischenhirnbasis durchtrennt wird. Auch in diesen Versuchen zeigten die total hypophysektomierten Tiere keine Veränderungen der Diurese. Schliesslich haben Camus und Roussy in besonders darauf gerichteten Untersuchungen festgestellt, dass die schonende Entfernung der Hypophyse von der Mundhöhle aus bei Vermeidung einer Reizung der Hirnbasis nicht einmal die von Cushing so häufig beobachtete vorübergehende Polyurie zur Folge hat.

Auch meine eigenen Beobachtungen über den Einfluss der Hypophysenexstirpation an fünf jungen Hunden ergaben, dass die Entfernung dieses Organs keine Veränderung der Diurese zur Folge hat.

Die Operation wurde in der Weise ausgeführt, dass der Hund auf dem Rücken aufgebunden, das Maul durch Bänder weit offen gehalten und die Zunge durch einen hindurchgezogenen Faden herausgezogen wurde. Nach vorheriger Morphiuminjektion wurde die Aethernarkose durch Vorhalten einer Maske eingeleitet und durch ein mit Gebläse versehenes, gebogenes und bis zum Zungengrunde reichendes Glasrohr unterhalten. Unter Beleuchtung mit einem Stirnreflektor wurde der weiche Gaumen gespalten, und die Wunde durch zwei Fadenzüge mit angehängten Gewichten klaffend erhalten. Darauf wurde mit feinem Meissel und scharfem Löffel das Keilbein trepaniert, wobei die Blutung durch Koagulentampons gestillt wurde. Die freigelegte Dura wurde gespalten und die sich vorwölbende Hypophyse vorsichtig mit einer feinen stumpfen Sonde losgelöst, wobei jede Berührung der Zwischenhirnbasis streng vermieden wurde. Der Defekt der knöchernen Schädelbasis wurde sodann mit etwas erwärmtem Kautschuk geschlossen, um das Entstehen einer Liquorfistel zu vermeiden, und der weiche Gaumen durch Knopfnähte geschlossen.

Die Tiere überstanden die Operation gut und zeigten keine Polyurie. Nach mehreren Tagen bis Wochen gingen sie an interkurrenten Krankheiten zugrunde oder wurden wegen Ausbruchs des Krieges und der dadurch bedingten Unmöglichkeit, die Versuche fortzusetzen, getötet.

Alle diese Versuche lehren also übereinstimmend, dass die Hypophyse kein für die Regulation der Wasserausscheidung und die Konzentration des Harns notwendiges Organ ist, da ihre vollständige Entfernung ebenso wie die Ausschaltung ihres Vorder- oder Hinterlappens ohne Einfluss auf die Harnabsonderung bleibt. Ein hypophysärer Diabetes insipidus oder auch nur eine hypophysäre Polyurie lässt sich also im Tierversuch nicht erweisen.

2. Klinische Beobachtungen über Zerstörung der Hypophyse.

Wenn das Ausfallen der Hypophysenfunktion die Ursache des Diabetes insipidus darstellte, so müssten wir gerade in den Fällen diese Störung am deutlichsten in Erscheinung treten sehen, in denen eine vollständige Zerstörung der ganzen Hypophyse oder ihres Hinterlappens durch einen Krankheitsprozess stattgefunden hat. Nun liegen in der Literatur eine ganze Reihe solcher Beobachtungen vor, die in übereinstimmender Weise dartun, dass ebensowenig wie im Tierversuch auch beim Menschen die Zerstörung der Hypophyse oder eines ihrer Lappen zu Polyurie führt. Da diese Beobachtungen in der Literatur weit verstreut und noch niemals unter einem einheitlichen Gesichtspunkt gesammelt worden sind, obwohl gerade in jüngster Zeit dem Krankheitsbilde der Kachexia hypophysipriva infolge der Arbeiten von Simmonds erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt worden ist, gebe ich im folgenden eine Zusammenstellung derselben. In vielen dieser Arbeiten ist allerdings der Urinbefund nicht besonders aufgeführt. Man wird wohl nicht fehlgehen in der Annahme, dass derselbe ein normaler war, da bei der sonstigen sorgfältigen klinischen Untersuchung dieser Fälle das Vorhandensein eines Diabetes insipidus wohl kaum übersehen worden wäre. Trotzdem habe ich mich, soweit es möglich war, bei den Autoren (Simmonds, Saenger, Fahr, Kufs, E. Fraenkel, Schlagenhaufer, v. Jagic u. a.), bei denen der Urinbefund nicht besonders vermerkt war, nach demselben erkundigt. In keinem Falle bestand Diabetes insipidus.

Die bisher beobachteten Fälle betreffen teils Zerstörungen der ganzen Hypophyse, teils des Vorderlappens, teils des Hinterlappens. Angeborener Defekt der Hypophyse ist bisher noch nicht beobachtet worden.

α) Zerstörung der ganzen Hypophyse.

1. Den ersten Fall von totaler Zerstörung der Hypophyse, der auch schon einige Merkmale von hypophysärer Kachexie zeigt, hat E. Wagner 1861 beschrieben. Und zwar handelte es sich um eine Zerstörung der Hypophyse durch Tuberkulose. Ein 13jähriges Mädchen aus gesunder Familie, bot seit den ersten Lebensjahren die Zeichen hochgradiger Skrofulose. Es war viel kleiner, magerer und schwächlicher, als seinem Alter entsprechend. Eines Tages traten plötzlich Konvulsionen ein, danach Bewusstlosigkeit, in der das Kind starb.

Die Sektion ergab einen auffallend kleinen und mageren Körper. Abgesehen von geringen Verwachsungen der linken Lunge und einigen kleinen Drüsenschwellungen war der einzige pathologische Befund der folgende: „Die Glandula pituitaria ist in ihrer ganzen Masse in eine halb kirschgrosse, unregelmässige, höckerige, übrigens kugelige, gelbliche, feste Geschwulst verwandelt, welche sich nur mit Mühe aus ihrer Grube entfernen lässt.“ Histologisch zeigte sich „eine homogene Grundsubstanz mit runden, mittelgrossen Kernen“, d. h. **tuberkulöses Granulationsgewebe** ohne Reste von Hypophysengewebe.

Ueber den Harnbefund ist in diesem Falle nichts ausdrücklich vermerkt, doch ist nicht wohl anzunehmen, dass ein bestehender Diabetes insipidus einem Kliniker wie Wagner entgangen sein sollte.

2. Ueber den zweiten einschlägigen Fall berichtet C. Westphal 1863: Der 48jährige Handelsmann B. wurde 1860 auf der Abteilung für innere Kranke der Charité behandelt. Er zeigte eine allgemeine Abnahme der Intelligenz, behindertes Gehen und Stehen, Tremor, lallende Sprache und ging an Lungenkatarrh zugrunde. Sonstige Veränderungen fehlten.

Die Autopsie ergab eine leichte hämorrhagische Pachymeningitis, ein **Gummi** im linken Thalamus opticus und in der Hypophyse. Auf dem Durchschnitt zeigte sich die Hypophyse in eine derbe, graue, opake Masse mit weisslichen Punkten verwandelt.

3. Weigert teilte 1875 den Befund einer in der Breslauer Klinik behandelten und verstorbenen 64jährigen Frau Schw. mit, bei der die Hypophyse aus einer haselnussgrossen Masse bestand, die grau und durchscheinend aussah, auf dem Durchschnitt eingesprengte weissgelbe Stellen zeigte und sich mikroskopisch als ein Tumor mit bindegewebigem Stroma, Lymphzellen und Detritus erwies. Vom Hypophysengewebe waren nur noch spärliche, lediglich mikroskopisch nachweisbare alveolenartige Nester in den Randteilen der Geschwulst zu finden.

4. Kufs berichtete 1905 über einen Fall von gleichfalls **syphilitischer Zerstörung der Hypophyse** bei einer 47jährigen Frau, die ein Jahr vor der Aufnahme an Kopfschmerz, Gedächtnisschwäche, Schwermut, zunehmender Demenz und Inkontinenz erkrankte. Bei der Aufnahme zeigte sie linksseitige Hemiparese mit Einschluss des Gesichtsnerven, träge Pupillenreaktion, gesteigerte Kniesehnenreflexe, Fussklonus und Sprachstörungen. Während der Beobachtung traten wiederholt apoplektiforme Anfälle auf, in deren einem die Patienten zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung zugrunde ging. Antisyphilitische Behandlung war erfolglos. Die klinische Diagnose lautete: Demente Form der progressiven Paralyse.

Die Sektion ergab Syphilis der Leber und der Hypophyse. Der Türkensattel war ausgefüllt mit einer haselnussgrossen Geschwulst, die fest mit dem Knochen verwachsen war. Die ganze Hypophyse war in eine grauweisse gummöse Geschwulst verwandelt, die im Chiasma eine grubige Vertiefung hervorgerufen hatte. Ausserdem fand sich ein Gummiknoten in der rechten Grosshirnhemisphäre und ein Erweichungsherd im linken Putamen. In diesem Falle völliger Zerstörung der Hypophyse war laut brieflicher Mitteilung des Verf. der Urinbefund normal, ebenso die Temperatur.

Histologisch bestand der Hypophysistumor aus gummösem Gewebe mit stellenweise beginnender Nekrose sowie miliaren Knötchen mit Riesenzellen, die sich auch in den Lebergummen fanden. Der Hinterlappen ist in dem erkrankten Gebiete ganz untergegangen, und auch der Vorderlappen zeigte fast völliges Fehlen der Drüsenelemente.

5. Einen weiteren Fall von Zerstörung der Hypophyse hat Kufs 1915 beschrieben. Eine 61jährige Maurersfrau erkrankte im Januar 1912 an schwermütiger Verstimmung und wurde im April in die Anstalt aufgenommen. Sie war körperlich stark reduziert und wog nur 44 kg. Die Untersuchung der inneren Organe und des Nervensystems ergab keine Besonderheit. In den folgenden Monaten ging sie körperlich immer mehr zurück. Ende Oktober 1913 trat plötzlich eine Lähmung der rechtsseitigen Extremitäten ein. Die depressiven Zustände blieben unverändert, in den nun folgenden Monaten trat jedoch zunehmende Apathie ein. Im Januar 1914 entstand ein Dekubitus, im Februar eine Bronchopneumonie, und im März trat unter zunehmender Herzschwäche der Tod ein.

Der Urinbefund war laut brieflicher Mitteilung des Verf. ein dauernd normaler, ebenso die Temperatur.

Die Obduktion ergab eine basale Zystizerkenmeningitis. Die Hypophyse ist ganz eingenommen von einer pflaumengrossen **Zystizerkusblase**. Von dem Hypophysengewebe selbst ist auch histologisch keine Spur mehr vorhanden.

6. Falta berichtet in seinem Werke: „Die Erkrankungen der Blutdrüse" S. 56, Beob. 45, über einen 55jährigen Schneider, der 10 Jahre vor der Aufnahme fieberhaft erkrankt war und 6 Monate mit hohem Fieber bettlägerig war. Schon damals bestanden Stirnschmerzen und Schwindelanfälle. Seitdem entwickelte sich zunehmende Impotenz, hochgradige Abmagerung, Ausfall der Achselhaare und Anschwellung der Schilddrüse.

Der Aufnahmebefund ergab starke Kachexie, Fehlen der Körperbehaarung mit Ausnahme der Schamhaare, Kleinheit von Penis und Hoden, niederen Blutdruck (90 mm Hg) und apfelgrosse Schwellung des Mittellappens der Schilddrüse. Urinbefund normal. Unter zunehmender Kachexie trat der Tod an einer fieberhaft verlaufenden Pneumonie ein.

Die Sektion ergab eine haselnussgrosse **Zyste** der Hypophyse mit hochgradiger Druckatrophie des Parenchyms, das nur noch als $^1/_2$ mm dünne Schale die Zystenwand bildete und mikroskopisch fast nur aus Bindegewebe bestand.

Auch hier handelt es sich also um eine vollständige Zerstörung der Hypophyse, die wahrscheinlich infolge einer metastatischen Entzündung des Organs bei der vor 10 Jahren durchgemachten fieberhaften, vermutlich septischen Infektion entstanden ist.

7. Ich selbst hatte Gelegenheit, 1913 auf der III. med. Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg (Prof. A. Sänger) einen Fall von Zerstörung der Hypophyse zu sehen, der gleichfalls erst durch die Sektion aufgeklärt wurde und von Simmonds veröffentlicht worden ist. Es handelte sich um eine 46jährige Frau, die vor 11 Jahren nach der Geburt ihres letzten Kindes an schwerer Puerperalsepsis erkrankt war. Seit jener Zeit blieb die Menstruation aus und die Pat. war dauernd so schwach und hinfällig, dass sie keine Arbeit mehr ausführen konnte und halbe Tage im Bett zubrachte. Sie litt öfters an Schwindel und Bewusstlosigkeitsanfällen, magerte ab und alterte vorzeitig. 1912 wurde sie im Marienkrankenhause (Prof. Allard) behandelt. Sie wog 47 kg und hatte 50 pCt. Blutfarbstoff. Die Diagnose lautete „Senium praecox". Am 19. 12. 1913 wurde sie abends allmählich bewusstlos und in das Krankenhaus St. Georg gebracht.

Der Befund ergab eine mittelgrosse, grazile Frau in elendem Ernährungszustand und in tiefem Koma. Brust- und Bauchorgane o. B., Puls klein, weich, zeitweise kaum fühlbar. Harnmenge spärlich, der Urin muss durch Katheterisieren entleert werden, ist eiweiss- und zuckerfrei. Pupillen eng, reagieren auf Licht. Patellarreflexe nicht auslösbar. Ebenso sind die andern Reflexe bei der bestehenden tiefen Bewusstlosigkeit unsicher. Augenhintergrund o. B., Liquor normal, eiweiss- und zellfrei, Anfangsdruck 100 mm, nach Ablassen von 5 ccm 70 mm Wasser. Achseltemperatur bei der Aufnahme 35,2 ^{0}, am folgenden Tage 36,4, 37,2 und 38^0. Schon am zweiten Tage nach der Aufnahme starb die Frau. Die klinische Diagnose lautete Kachexie und Koma aus unbekannter Ursache.

Die Sektion ergab ein atrophisches schlaffes Herz mit ganz geringer Verhärtung der Mitral- und Aortenklappen, geringe Spitzenschwielen und Verwachsungen der Lungen, geringfügige Bronchiolitis, einige Blutungen in der Pleura pulmonalis, geringe Atherosklerose der Aorta, Hyperämie der Nieren und starke Atrophie aller inneren Organe, die jedoch auch bei histologischer Untersuchung (mit Einschluss sämtlicher Blutdrüsen ausser der Hypophyse) nichts Pathologisches erkennen liessen.

Die Hypophyse war äusserst klein, schlaff, wog nur 0,3 g (gegenüber 0,6 bis 0,8 g der Norm). Die histologische Untersuchung ergab völliges Fehlen des Hinterlappens. Von der Pars intermedia waren nur noch ganz vereinzelte kleine, kolloidhaltige Zysten vorhanden, die zum Teil mit Flimmerepithel ausgekleidet waren. Vom Vorderlappen waren nur einzelne kleine Zellzüge oder minimale runde Häufchen erhalten geblieben.

Es handelt sich in diesem Fall um eine **septische Nekrose der Hypophyse** bei Puerperalsepsis, die zu dem ausgeprägten Bilde der hypophysären Kachexie: Menopause, Muskelschwäche, Schwindel, anfallsweise Bewusstlosigkeit, Anämie, vorzeitiges Altern, Kachexie und vorzeitige Atrophie aller Organe, schliesslich zu Koma und Exitus geführt hat.

8. Einen weiteren Fall hypophysärer Kachexie beobachtete Simmonds 1916. Ein 58jähriger Schuhmacher, der stets gesund gewesen war, in den letzten zwei Jahren aber andauernd matter, magerer und blasser wurde, viel an Kältegefühl litt und schliesslich arbeitsunfähig wurde, kam im August 1915 ins Krankenhaus. Der klinische Befund ergab eine zunehmende Kachexie mit gelegentlichen eintägigen Temperatursteigerungen, geringer Anämie (60 pCt. Hämoglobin, $3^1/_2$ Millionen rote Blutkörperchen) und Lymphozytose (47 pCt.), die mangels einer feststellbaren Organerkrankung auf ein okkultes Karzinom bezogen wurde. Schliesslich trat der Tod an Lungenentzündung ein. Keine Polyurie.

Die Sektion ergab ausser einer frischen Pneumonie und Perikarditis einen haselnussgrossen, grauweissen, derben Tumor über und einen ebensolchen unter dem Diaphragma des Türkensattels, der die Stelle der Hypophyse einnahm. Die histologische Untersuchung ergab ein **basophiles Adenom**, das zu völliger Zerstörung des Hypophysengewebes geführt hatte.

9. In der gleichen Arbeit berichtet Simmonds über einen früher von ihm sezierten Fall eines 9jährigen Mädchens, das in seinem letzten Lebensjahr die Zeichen einer zunehmenden Entkräftung und Abmagerung zeigte. In den letzten Lebensmonaten trat zuweilen Polyurie auf, jedoch kein Diabetes insipidus. Die Autopsie ergab als einzige pathologische Veränderung ein haselnussgrosses **basophiles Adenom der Hypophyse**, welches die Drüse selbst völlig zerstört hatte.

10. Einen Fall von völliger Zerstörung der Hypophyse durch Sarkom beobachtete Hegler bei einem 42jährigen Arbeiter, der seit 6—7 Jahren etwa 50 Pfd. abgenommen hatte, seit zwei Jahren schwerhörig war und seit 10 Tagen ungewöhnlich müde wurde. Am Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus fiel er mehrfach bewusstlos hin.

Der Untersuchungsbefund ergab starke Somnolenz, geringe Bronchitis, Nackensteifigkeit, geringe Schwäche des linken Fazialis, träge Reaktion der Pupillen mit geringer Ungleichheit, sonst jedoch keine Veränderungen am Nervensystem. Liquor normal. In den ersten Tagen bestanden sehr niedrige Körpertemperaturen von meist nur 30—35°, erst in den letzten Tagen trat infolge der Bronchopneumonie Fieber ein. Harnbefund stets normal.

Die Obduktion ergab an Stelle der Hypophyse eine hämorrhagische Zyste, in der einige linsengrosse Bröckel flottierten, die sich als Bestandteile eines zellreichen Sarkoms erwiesen.

11. Schlagenhaufer obduzierte eine von v. Jagic klinisch beobachtete 27jährige Näherin, die vor $2^1/_2$ Jahren an Lungenspitzenkatarrh erkrankt war, der jedoch zur Ausheilung gelangte. In letzter Zeit wurde sie immer schwächer, so dass sie nicht einmal mehr Treppen steigen konnte. Seit 4 Monaten hörten die Menses auf. Ausserdem bestand Appetitlosigkeit und Blutarmut.

Der Untersuchungsbefund ergab keine organischen Veränderungen. Ein Diabetes insipidus bestand nicht.

Bei der Sektion fand sich die Hypophyse als eine derbe Geschwulst, die sich bei der histologischen Untersuchung als völlig durchsetzt von **Konglomerattuberkeln** erwies. Das Hypophysengewebe war fast ganz zu Grunde gegangen. Ausserdem bestand eine tuberkulöse Geschwulst der Epiphyse.

12. Merkel berichtet über den Fall einer 31jährigen Frau, die nach manueller Plazentarlösung an jauchiger Endometritis und septischer Endokarditis erkrankte. Urinmenge und Urinbefund zeigten keine Veränderung. Unter zunehmendem Kräfteverfall und Benommenheit trat der Tod ein.

Die Sektion ergab totale **Nekrose** des Vorderlappens und des grössten Teils des Hinterlappens der Hypophyse.

13. Kollarits beschreibt zwei Fälle von vollständiger Zerstörung der Hypophyse durch **Sarkom.**

Der 1. Fall betrifft eine 17jährige Arbeiterin, die August 1902 an Kopfschmerzen und Doppeltsehen infolge Schielens erkrankte und stark abmagerte. Der Befund ergab Kachexie, Anämie, rechtsseitige Abduzenslähmung und Ptosis, wozu später eine linksseitige Abduzenslähmung und Okulomotoriusparese, sodann Akzessoriuslähmung hinzutrat. Mai 1903 starb sie an einer sich rasch entwickelnden Lungentuberkulose. Harnbefund und Temperatur normal.

Die Sektion zeigte ein gänseeigrosses **Sarkom** der Hypophyse, das nach hinten bis zum Foramen magnum, nach unten bis in die Nasenhöhle gewachsen war. Chiasma und Sehnerven waren wenig geschädigt (kein Druck auf's Zwischenhirn, keine Polyurie!), Nn. abducens, oculomotorius und accessorius waren stark geschädigt. Von der Hypophyse war auch mikroskopisch nichts mehr zu entdecken.

14. Der 2. Fall von Kollarits betrifft eine 28jährige Frau, die März 1903 an Kopfschmerzen, Abnahme des Sehvermögens und Doppelsehen erkrankte und stark abmagerte.

Bei der Aufnahme wog sie nur noch 45 kg und zeigte beiderseitigen Exophthalmus, rechtsseitige Abduzenslähmung, anfangs normale, später temporal verwaschene Papillen sowie Anaesthesia dolorosa im II. Ast des linken Trigeminus. Das linke Auge erblindete ganz, das rechte behielt $^1/_{10}$ Sehschärfe. Harnbefund und Temperatur normal.

Die Sektion ergab ein hühnereigrosses **Angiosarkom** der Hypophyse, das die basalen Nerven und das Chiasma komprimiert hatte und nach der Nase zu gewachsen war. Von der Hypophyse war auch histologisch keine Spur mehr vorhanden.

15. Oppenheim beobachtete eine völlige Zerstörung der Hypophyse durch ein **Adenokarzinom.** Ein früher stets gesunder Offizier litt an fortschreitender Abnahme der Sehkraft und der Potenz. Wegen der beiderseitigen Sehnervenatrophie und der aufgehobenen Kniesehnenreflexe sowie der linksseitigen Pupillenstarre war zuerst die Diagnose Tabes gestellt worden.

Der Befund ergab Fettleibigkeit, Bartlosigkeit, Fehlen der Achselhaare, spärliche Schambehaarung, die genannten Nervenveränderungen sowie ausgeweitete Sella. Harnbefund normal. Wegen der nunmehrigen Diagnose auf Hypophysentumor wurde eine Operation unternommen, der der Pat. erlag.

Die Sektion zeigte ein hühnereigrosses Adenokarzinom der Hypophyse, das nach dem Pons zugewachsen, aber nicht in das Hirngewebe eingedrungen war. Vom normalen Hypophysengewebe war nichts mehr vorhanden.

Auch in diesem Falle von völliger Zerstörung der Hypophyse fehlte also die Polyurie, wobei bemerkenswert ist, dass die Geschwulst nicht auf die Hirnbasis übergegriffen hatte.

Das Fehlen der hypophysären Kachexie ist wohl dadurch zu erklären, dass die Geschwulst von den Drüsenzellen des Vorderlappens ausgegangen war. Bekanntlich bleibt in den Adenokarzinomen die ursprüngliche Drüsenfunktion oft grossenteils erhalten.

16. Heidkamp berichtet über einen 13jährigen Knaben, der seit vier Jahren an Drüsenentzündungen, sodann an Rippenkaries mit kalten Abszessen, fungöser Sehnenscheidenentzündung sowie an epileptischen Anfällen litt.

Bei der Aufnahme zeigte sich äusserste Kachexie, Anämie, doppelseitige Optikusatrophie mit völliger Erblindung, tuberkulöse Karies der Halswirbel und der Rippen, Sehnenscheidenfungus. Sensorium klar. Harn o. B.

Die Sektion ergab eine chronische ulzerierende Tuberkulose des linken Oberlappens mit Kavernen, tuberkulöse Bronchopneumonie im rechten Oberlappen, eitrige Mediastinitis, die genannten Knochenveränderungen sowie eine **tuberkulöse Karies der Schädelbasis** mit Zerstörung der Hypophyse, von welcher auf Serienschnitten nur noch ein kleiner zentraler, stark arrodierter und rings von nekrotischem Granulationsgewebe umschlossener mikroskopischer Rest von Vorder- und Hinterlappengewebe zu entdecken war.

17. A. Fischer beschreibt einen Fall von fast völliger Zerstörung der Hypophyse durch ein atypisch gebautes **malignes Adenom.**

Der 59jährige Kranke war mit 37 Jahren mit einem plötzlichen Anfall von Dunkelwerden vor den Augen, rechtsseitiger Ptose und rechtsseitigen Stirnschmerzen erkrankt. Seitdem litt er an ständigen Kopfschmerzen. Das rechte Auge trat stärker hervor. Mit 40 Jahren setzte Schwerhörigkeit ein, die sich rechts zu völliger, links zu starker Taubheit entwickelte. Mit 44 Jahren stellte Prof. Erb rechtsseitigen Exophthalmus und Trigeminusaffektion fest und diagnostizierte einen Tumor cranii vel orbitae. In der Folge nahm die Sehschärfe ab, das rechte Auge war mit 45 Jahren bis auf Lichtschein erblindet. Mit 50 Jahren bestand starke Druckempfindlichkeit aller Trigeminusäste. Mit 57 Jahren wird Abblassung beider temporaler Papillenhälften konstatiert, während die nasalen etwas weniger atrophisch sind. Rechts wird nur noch Lichtschein wahrgenommen, links können Finger gezählt werden.

Dazu gesellt sich fortschreitende Abmagerung. Mit 58 Jahren wiegt er nur noch 49 kg. Tod an Appendizitis mit Peritonitis.

Die Sektion ergab ausser einigen tuberkulösen Lungenherden und der Peritonitis nach Typhlitis ein apfelgrosses Adenom der Hypophyse, das in die rechte Augenhöhle hingewachsen war und das Chiasma komprimiert hatte. Der Vorderlappen ist vollständig zerstört, während vom Hinterlappen und Hypophysenstiel noch ein zarter Strang übrig geblieben ist.

18. Im folgenden kann ich über den ersten während des Lebens vermutungsweise diagnostizierten Fall von hypophysärer Kachexie berichten, der von Herrn Prof. A. Saenger im Krankenhaus St. Georg in Hamburg klinisch beobachtet worden ist. Die pathologisch-anatomische Untersuchung durch Herrn Prof. Simmonds bestätigt das Vorliegen einer **Hypophysenatrophie.**

M. W., 53jährige Frau. Pat. ist vorzeitig gealtert und sehr elend. Früher war sie wegen Nierenkrankheit im Hafenkrankenhaus. Nach Angabe der Angehörigen soll sie seit einigen Tagen über Schmerzen beim Atmen und starke Kopfschmerzen geklagt haben und zeitweise unklar gewesen sein. Früher war sie nieren- und herzleidend.

Status praesens: Kleine, sehr blasse Frau, die einen sehr elenden Eindruck macht und für ihr Alter merkwürdig alt aussieht. Alle Zähne sind ausgefallen, ebenso fehlen die Scham- und Achselhaare vollständig. Lungen: etwas hypersonorer Schall mit geringem Zwerchfelltiefstand. Diffuse bronchitische Geräusche. Herz etwas überlagert. Töne rein. Puls klein, etwas unregelmässig. Abdomen schlaff, nirgends druckempfindlich. Pupillen beiderseits klein, reagieren auf Licht und Konvergenz. Augenbewegung frei. Nystagmus nicht vorhanden. Kornealreflex vorhanden. Rosen-

bach negativ. Gehör: schwerhörig. Geruch, Geschmack bei grober Prüfung anscheinend intakt. Trigeminus, Facialis intakt. Zunge gerade. Rachenreflex vorhanden. Sprache normal. Sensorium frei. Sensibilität intakt. Obere Extremität frei beweglich. Dynamometer: rohe Kraft beiderseits gleich. Trizepsreflex beiderseits vorhanden. Vorderarmreflex beiderseits vorhanden. Ober- und Unterschenkel frei beweglich. Rohe Kraft beiderseits gleich. Patellarreflex beiderseits nicht auszulösen. Achillesreflex beiderseits vorhanden und gleich. Plantarreflex beiderseits vorhanden und gleich. Babinski und Oppenheim negativ. Abdominalreflex vorhanden und beiderseits gleich. Romberg negativ. Ataxie negativ. Temperatur dauernd zwischen 36 und 37^0, Puls zwischen 60 und 80. Im Urin vereinzelt granulierte Zylinder und Erythrozyten. Harnmenge und spez. Gew. normal. Kein Zucker.

Verlauf: 3. 2. 1918. Pat. macht heute einen unklaren Eindruck, redet dauernd laut und unzusammenhängend vor sich hin.

Lumbalpunktion: Keine Druckerhöhung, Liquor leicht gelblich gefärbt. Wassermann'sche Reaktion im Blut und Liquor negativ.

4. 2. Zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Unruhe. Ueber den Lungen unreines, verschärftes Atmen, bronchitische Geräusche.

5. 2. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Kruppöse Pneumonie beider Unterlappen. Obliteration der rechten Pleurahöhle. Nephritis haemorrhagica, mikroskopisch Residuen einer herdförmigen Nierenentzündung. Frische Pachymeningitis haemorrhagica. **Fibröse Atrophie der Hypophysis!** Atrophie der Genitalien. Geringer Hydrozephalus. Glatte Atrophie des Zungengrundes. Defekt der Zähne, der Scham- und Achselhaare. Sklerose der Aorta descendens.

Diese Fälle lehren also in übereinstimmender Weise, dass der völlige Ausfall der Hypophyse durch Zerstörung des Organs infolge von Syphilis, Tuberkulose, Geschwülsten, Cysticercus oder septischer Nekrose zwar zu dem charakteristischen Krankheitsbild der **„hypophysären Kachexie“** mit fortschreitender Entkräftung, Appetitlosigkeit, Abmagerung, raschem Altern, Apathie, Bewusstlosigkeit, sekundärer Anämie und Erlöschen der Menstruation und Sexualfunktion führt, **aber nicht zu irgendwelchen Störungen der Harnabsonderung.**

β) Zerstörung des Hypophysenvorderlappens.

Wenn es somit nicht angängig ist, die Ursache des Diabetes insipidus in einem Ausfall der harnkonzentrierenden Hypophysenfunktion zu suchen, da nach völliger Zerstörung dieses Organs die Harnabsonderung eine normale bleibt, so könnte man doch annehmen, dass die Ausschaltung eines Teiles des Organs und die dadurch bedingte Störung in der Regulation der Gesamtfunktion zu Diabetes insipidus führe. Die im folgenden mitzuteilenden Fälle zeigen jedoch in vollkommener Uebereinstimmung mit den im vorigen Abschnitt besprochenen Tierversuchen, dass auch dieser Erklärungsversuch den Tatsachen widerspricht.

Im folgenden sollen zuerst die Fälle mit isolierter Zerstörung des Vorderlappens, dann diejenigen von isolierter Zerstörung der Neurohypophyse besprochen werden.

1. Marañon beschreibt den Fall eines 40jährigen Mannes mit Dystrophia adiposogenitalis. Harnbefund normal. Bei der Sektion zeigte sich der Vorderlappen durch einen alten **hämorrhagischen Herd** fast völlig, zu mehr als drei Vierteln zerstört.

2. E. Fraenkel berichtet über eine 45jährige Frau, die 11 Kinder geboren hatte. Schon vor Beginn der letzten Schwangerschaft trat Zessieren der Menses auf, die seitdem nicht mehr wiederkehrten. Dazu trat fortschreitender Kräfteverfall und vorzeitiges Altern, während die Intelligenz bis zuletzt ungetrübt blieb.

Der Aufnahmebefund ergab greisenhaftes Aussehen, Kachexie, Zahnlosigkeit, Fehlen der Achsel- und Schambehaarung. Harnbefund normal bis auf das Vorhandensein von Azeton und Azetessigsäure (wohl infolge der Inanition).

Die Sektion ergab abgesehen von alten, vernarbten Herden in den Lungenspitzen makro- und mikroskopisch völlig normale, wenn auch sehr kleine Organe. Dagegen fand sich eine **vollständige Atrophie des Hypophysenvorderlappens**, an dessen Stelle nur eine flache Bindegewebsmasse vorhanden war. Der Hinterlappen war intakt. Die ganze Hypophyse wog nur 0,15 g (normal 0,6—0,8 g).

3. Schliesslich hat Fahr kürzlich einen Fall von weitgehender Zerstörung des Vorderlappens veröffentlicht. Eine 50jährige Frau hatte mit 24 Jahren Lungenentzündung und „Nervenfieber" durchgemacht. Danach trat Zessieren der Menses ein, und seit dieser Zeit ist sie dauernd leidend. Mehrere Jahre lang trat täglich Erbrechen ein. Fünf Tage vor der Aufnahme hatte sie einen dreistündigen Krampfanfall.

Der Befund ergab geringe Braunfärbung der Haut, Pupillenstarre, Anämie (61 pCt. Hg), Harnbefund und Temperatur waren normal (briefliche Mitteilung). Eosinophilie. Nach drei Wochen trat wieder ein Krampfanfall ein, am folgenden ein zweiter, dem sie erlag.

Bei der Sektion fand sich eine mässiggradige Atrophie der Nebennieren, sowie eine **bindegewebige Atrophie des Hypophysenvorderlappens und des Infundibulums**, in dem jedoch noch Nester von Hauptzellen und chromophilen Zellen erhalten sind. Die Arterien des Vorderlappens zeigen Wandverdickung. Der Hinterlappen zeigte abgesehen von reichlichem Pigmentgehalt normales Verhalten.

Fälle von Zerstörung des Hypophysenvorderlappens ohne genaueren klinischen Befund haben ferner mitgeteilt

Simmonds: fibröse Atrophie des Vorderlappens wahrscheinlich durch Lues bei einer an Magenkrebs mit Lebermetastase gestorbenen Frau.

Berblinger, anämische Nekrose des Vorderlappens bei Eklampsie.

Versé, käsige Tuberkulose des Vorderlappens bei einem moribund aufgenommenen Mann von 45 Jahren, der an Enzephalomalazie und schwerer Bronchitis gestorben war. Ob irgendwelche Ausfallserscheinungen während des Lebens bestanden hatten, konnte nicht mehr festgestellt werden. Andere tuberkulöse Herde im Körper fehlten.

γ) Zerstörung des Hinterlappens (Neurohypophyse).

Isolierte Zerstörung des Hypophysenhinterlappens ist bisher in zwei Fällen beobachtet worden, ohne dass, ebenso wie bei den Tierversuchen, irgendwelche auf die Hypophyse deutenden Symptome aufgetreten wären. Weder bestanden Veränderungen im Sinne einer hypophysären Kachexie, noch solche des Wachstums noch Anomalien der Diurese.

1. Laignel-Lavastine beschrieb 1914 den Fall eines unter Kopfschmerzen, zunehmender Erblindung, Abnahme der Sehnenreflexe und Fettsucht ohne Genitaldystrophie unter den Erscheinungen eines Hirntumors der Schädelbasis zugrunde gehenden Pat., bei dem die Obduktion ein **Sarkom der Schädelbasis**

aufdeckte, welches den Hinterlappen der Hypophyse total zusammengedrückt und zur völligen Atrophie gebracht hatte, während der Vorderlappen auch histologisch sich als intakt erwies. Es bestand keine Polyurie.

2. Kürzlich hat Fahr einen Fall von isolierter Zerstörung des Hinterlappens veröffentlicht. Der 38jährige Mann litt seit 4 Monaten an Halsdrüsenschwellung und seit 6 Wochen an Kopfschmerzen und Doppelsehen. Bei der Aufnahme fand sich ein Tumor und rechtsseitige Halsdrüsenschwellung, ferner linksseitige Okulomotoriuslähmung. Die Probeexzision ergab einen Plattenepithelkrebs. Unter zunehmender Somnolenz und Kräfteverfall starb Pat. nach 2 Monaten. Harnbefund und Temperatur waren normal (briefliche Mitteilung).

Die Sektion ergab einen **malignen Tumor**, der von der Hypophyse ausging und zur Hauptmasse aus gewucherten Hypophysenzellen (eosino-, basophilen und chromophoben Zellen), daneben aber auch aus Plattenepithelzellen (wahrscheinlich des Hyphophysengangs) bestand. Der Hinterlappen der Hypophyse war völlig zerstört. Die Geschwulst reichte von der Schädelbasis bis zur Mundhöhle.

Es handelt sich also hier nach Ansicht von Fahr um eine völlige isolierte Zerstörung des Hinterlappens, während die Elemente des Vorderlappens „nicht nur in ausreichender, sondern sogar in exzessiver Menge vorhanden waren“ und wohl auch „ihre spezifische Funktion ausübten“.

δ) Verlegung des Infundibulums ohne Diabetes insipidus.

Dass der durch eine Verlegung des Infundibulums behinderte Abfluss des Hypophysensekretes nicht die Ursache des Diabetes insipidus sein kann, lehren die folgenden Fälle, bei denen trotz völliger Verlegung des Infundibulums die Harnabsonderung eine normale war.

1. Berger beobachtete einen 14jährigen Knaben, der seit 4 Jahren an Kopfschmerzen und seit $2^1/_2$ Jahren an fortschreitender Verschlechterung des Sehvermögens litt.

Der Befund ergab völlige Erblindung des rechten, kleinen zentral-nasalen Gesichtsfeldrest des linken Auges, der Fingerzählen ermöglichte. Adipositas und genitale Dystrophie. Temperatur und Harnmenge normal.

Bei der Obduktion fand sich ein **Tumor an der Hirnbasis** hinter dem Chiasma, von dessen unterem Pole der Hypophysenstiel abging, so dass das **Infundibulum völlig verlegt** war. Die Hypophyse selbst war stark komprimiert und abgeplattet, aber histologisch normal.

2. Sänger beschreibt (Neurol. d. Auges, Bd. IV, S. 187, Fall E. B.) eine 31jährige Frau, die niemals menstruiert hatte, seit 10 Wochen über Kopfschmerzen klagte und seit 4 Wochen zunehmende Indifferenz zeigte.

Der Untersuchungbefund ergab starke Adipositas, Atrophie der Genitalien, Somnolenz, rechtsseitige Hemiparese mit Babinski, sehr weite, reagierende Pupillen. Harnbefund normal.

Bei der Sektion fand sich ein **Tumor des Zwischenhirns**, der das **Infundibulum ganz abgeknickt** und die Hypophyse stark komprimiert hatte.

Die klinische Pathologie des Hypophysenausfalls zeigt also weitgehende Kongruenz mit dem Tierversuch. Zerstörung der gesamten Hypophyse führt ebenso wie isolierte Zerstörung des Vorderlappens zu dem Syndrom der „hypophysären Kachexie“. Zerstörung des Hinterlappens dagegen führt zu keinerlei klinisch in Erscheinung tretenden Ausfallser-

scheinungen ebenso wenig wie zu einer Verkürzung der Lebensdauer. Vor allem tritt weder nach Entfernung resp. Zerstörung durch Krankheitsprozesse, die entweder die gesamte Hypophyse oder isoliert den Vorder- resp. Hinterlappen betrifft, noch nach Verlegung des Infundibulums, eine Aenderung in der **Harnabsonderung** ein.

VI. Beziehungen des Diabetes insipidus zum Zwischenhirn.

Während die klinischen und experimentellen Erfahrungen die Theorie von der hypophysären Entstehung des Diabetes insipidus nicht nur nicht stützen, sondern geradezu widerlegen, steht die Tatsache, dass das Zentralnervensystem einen entscheidenden Einfluss auf die Diurese ausübt, auf gesicherter Grundlage. Allerdings sind es mehrere Hirnteile, von denen aus die Harnabsonderung beeinflusst werden kann. Claude Bernard fand bei Gelegenheit der Entdeckung des Zuckerstichs, dass nach Einstich in den Boden der 4. Hirnkammer zuweilen eine starke Hydrurie ohne Zuckerausscheidung, dagegen häufig mit Eiweissausscheidung eintrat. Durch die Untersuchungen von Eckard und von Kahler wurde dieses Zentrum genauer bestimmt als am vordersten Ende des Funiculus teres gelegen. Durch Injektion eines Tropfens Höllensteinlösung an dieser Stelle gelang es Kahler, bei Kaninchen eine längerdauernde Polyurie zu unterhalten. Hierbei ist zwar das Konzentrationsvermögen der Tiere keineswegs aufgehoben (Finkelnburg), aber doch gegenüber der normalerweise sehr hohen Konzentrationsfähigkeit der Kaninchen erheblich eingeschränkt (E. Meyer).

Bechterew fand ein zweites Zentrum, welches die Diurese beeinflusst, im Gyrus sigmoideus bzw. praecruciatus. Nach Reizung dieses Rindenteiles mit schwachen faradischen Strömen trat Polyurie, nach stärkerer Reizung auch Albuminurie ein. Exstirpation des Gyrus führte hingegen zu kurzdauernder Abnahme der Harnmenge mit nachfolgender Polyurie.

Eine klinische Bedeutung für die Pathogenese der Wasserharnruhr kommt diesen Hirnteilen jedoch nicht oder höchstens in seltenen Fällen zu. Vielmehr weisen die gleichen klinischen Erfahrungen, die den Gedanken einer hypophysären Entstehung der Wasserharnruhr nahegelegt haben, auf ein höheres, vermutlich im Zwischenhirn gelegenes Zentrum hin. Hiermit stimmen auch die experimentellen Tatsachen gut überein, da das Zwischenhirn sowohl auf die Diurese wie auf eine Reihe anderer wichtiger Regulationen des Körperhaushalts Einfluss hat.

Vor der Darlegung der experimentellen und klinischen Beobachtungen über die Beziehungen des Zwischenhirns zum Diabetes insipidus wird es nötig sein, einige anatomische und physiologische Bemerkungen über dieses ungemein wichtige sympathische Zentralorgan vorauszuschicken.

a) Anatomie des Zwischenhirns.[1])

Das Zwischenhirn gehört namentlich in seinen basalen Teilen (Hypothalamus) phylogenetisch zu den ältesten, schon bei den niedersten Wirbeltieren vorhandenen Teilen des Hirnstammes, d. h. zu dem von Edinger sogenannten Primärmechanismus (Archithalamus), zu dem die pallialen Abschnitte des Telencephalon in der Entwicklungsreihe erst viel später hinzutreten.

Die Zwischenhirnganglien entwickeln sich aus dem „Höhlengrau" oder „Haubengrau" (Edinger), welches schon bei den niederen Wirbeltieren die mittlere Hirnkammer umkleidet. Bei Amphibien, Myxine und Petromyzon ist eine Unterscheidung von einzelnen Kernen im Haubengrau noch nicht möglich. Von den Selachiern an lassen sich jedoch bestimmte Kerne unterscheiden, namentlich der Nucleus anterior thalami, von dem aus ein Faserzug zum Corpus mamillare zieht und hier in Verbindung tritt mit den an dieser Stelle endigenden Fasern aus den Hinterstrangskernen des Rückenmarks, ferner der Nucleus rotundus und der Nucleus ventralis thalami, die bei den Selachiern noch nicht, wohl aber bei den Vögeln deutlich abgrenzbar sind.

Die Corpora mamillaria sind bereits bei den niedersten Wirbeltieren entwickelt. Bei Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugern nehmen sie einen Zug aus dem Nucleus anterior thalami auf, den Tractus thalamo-mamillaris, und einen solchen aus den Kernen des verlängerten Markes, den Tractus bulbo-mamillaris (Wallenberg). Bei den Reptilien und Säugetieren tritt schliesslich noch eine wichtige Verbindung des Zwischenhirns mit dem Riechfelde der Hirnrinde auf, der gleichfalls im Corpus mamillare endigende Fornix.

Von den uns hier besonders interessierenden Kernen des Hypothalamus lassen sich schon bei den niederen Vertebraten abgrenzen:

1. der Kern des zentralen Höhlengraus (Nucleus strati grisei),
2. die Ganglien des Tuber cinereum, nämlich das Ganglium subopticum anterius (Lenhosseck) und posterius (Meynert),
3. der Nucleus interpeduncularis,
4. das Ganglion ektomamillare, das seitlich von den Corp. mamillaria liegt.

Diese bereits auf den frühesten Stufen der phylogenetischen Entwicklungsreihe ausgebildeten Ganglienmassen stellen den ursprünglichsten Teil des Zwischenhirns, den **Archithalamus** (Edinger) dar.

Mit der zunehmenden Entwicklung des Vorderhirns (Telencephalon) tritt zu dem Archithalamus der Neothalamus. Seine Ausbildung beginnt bei den Reptilien, schreitet fort bei den Vögeln und gewinnt immer grösseren Umfang bei den Säugetieren. Seine Verbindungen mit den verschiedenen Rindengebieten, der Stabkranz des Thalamus, entwickelt sich schliesslich zum mächtigsten System des Zwischenhirns.

Für die uns hier beschäftigenden Fragen sympathischer Regulationen kommt jedoch nicht der Neothalamus, sondern nur der Archithalamus in Betracht, und als sein wichtigster Teil, der Zwischenhirnboden, die Regio subthalamica oder der Hypothalamus.

---

1) Meine ausführlichere, hier aus Raummangel fortgelassene Darstellung der Anatomie des Zwischenhirns findet sich in Fr. Kraus, Die allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Allgem. Teil. 1918. S. 321—326.

Phylogenetisch steht dieser Hirnteil in einer auffallenden, wenn auch bisher merkwürdigerweise noch nicht beachteten Analogie zur Grosshirnrinde. Denn bei den niederen Vertebraten stellt der Archithalamus anatomisch und funktionell den höchsten, zentralst gelegenen Hirnteil dar, der alle Regulationen beherrscht, und spielt hier also eine Rolle, die durchaus derjenigen der erst später sich differenzierenden Grosshirnrinde entspricht.

Sowohl die phylogenetische Stellung des Zwischenhirns und seine Bedeutung als ursprüngliche Endstation (Archithalamus) als auch sein anatomischer Bau mit dem Reichtum an Ganglienzellen, die untereinander durch ein dichtes Netzwerk von Assoziationsfasern verbunden sind und wichtige Bahnen zu den Kernen des Mittelhirns und verlängerten Markes sowie zum Seh- und Streifenhügel und zur Grosshirnrinde besitzen, weisen darauf hin, dass wir es hier mit einem Zentralapparat zu tun haben, der, ähnlich wie die Grosshirnrinde die vom Bewusstsein erhellten sensiblen und motorischen Funktionen beherrscht, seinerseits die unbewussten, durch das sympathische Nervensystem vermittelten Regulationen des Organismus leitet[1]).

b) Physiologie des Zwischenhirns.

Ist schon unsere Kenntnis von der Anatomie des Zwischenhirns nur lückenhaft, so wissen wir noch viel weniger von seinen physiologischen Funktionen. Die geschützte Lage des Hypothalamus am Boden der mittleren Schädelhöhle und die dadurch bedingte Schwierigkeit, ihn operativ freizulegen, haben bisher der Erforschung seiner physiologischen Bedeutung hindernd im Wege gestanden. In neuester Zeit ist durch die Ausbildung geeigneter Operationsverfahren der Weg zur Erkenntnis der Zwischenhirnphysiologie angebahnt worden, während der Versuch einer klinischen Pathologie des Zwischenhirns, wenigstens in bezug auf die Störung einer seiner Funktionen, — nämlich der Regulation des Wasser- und Molenstoffwechsels beim Diabetes insipidus —, hier erstmalig unternommen werden soll.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse der Zwischenhirnphysiologie deuten in Uebereinstimmung mit seiner soeben aus phylogenetischen und anatomischen Gründen supponierten Bedeutung als eines sympathischen Zentralorgans darauf hin, dass es in der Tat die Funktionen eines den gesamten Organismus beherrschenden Regulationsmechanismus ausübt.

Karplus und Kreidl haben durch elektrische Reizung des Infundibulums sympathische Reizwirkungen erzielt, nämlich Erweiterungen der Pupillen und der Lidspalten, sowie Zurückziehen der Nickhaut. Ferner ist der mächtige Einfluss des Zwischenhirns auf die gesamte Wärmeregulation durch die Versuche

1) Ein weiterer Hinweis auf die Analogie zur Hirnrinde liegt darin, dass das Höhlengrau bei der progressiven Paralyse ebenso degeneriert wie der Cortex. (Schütz).

von Krohl und Isenschmid sowie durch eigene Arbeiten sichergestellt worden. In gemeinschaftlichen Untersuchungen mit Citron habe ich nachgewiesen, dass nach Ausschaltung des Zwischenhirns nicht allein die normale Wärmeregulation aufhört, sondern auch die Fähigkeit, zu fiebern. Dass bei solchen Tieren auch die Erhöhung des Stoffwechsels durch Infektionen in gleicher Weise ausbleibt, wie die der Körpertemperatur, hat unlängst Grafe gezeigt. Hierzu kommt der durch mehrere Untersucher nachgewiesene Einfluss des Zwischenhirns auf verschiedene partielle Regulationen des Stoffwechsels, wie die nach Zwischenhirnreizung auftretende Glykosurie (Aschner, Leschke und Schneider), die nach Reizung des Zwischenhirns eintretende Hemmung (Leschke und Schneider), nach Ausschaltung desselben eintretende Steigerung des Eiweissstoffwechsels (Grafe).

Das Vorhandensein eines lebenswichtigen sympathischen Zentralorgans an dieser Stelle wird schliesslich durch eine Beobachtung nahegelegt, die ich wiederholt bei Operationen an der Hypophyse und Zwischenhirnbasis habe machen können. Während nämlich andere Teile der Hirnrinde gegen das Betupfen mit einer schwachen Suprareninlösung ziemlich unempfindlich sind, genügt die leiseste Berührung der Zwischenhirnbasis mit einem in schwache Suprareninlösung (1 : 1000) getauchten Tupferende, um den **augenblicklichen Tod** des Tieres herbeizuführen. Da wir wissen, dass das Suprarenin das spezifische Reizmittel für das sympathische Nervensystem darstellt, spricht dieser starke Reizeffekt des Suprarenins, der von keiner anderen Stelle des Körpers aus in dieser Weise zu erzielen ist, gleichfalls für die Existenz eines sympathischen Zentralorgans im Zwischenhirn.

Auch die nach Zwischenhirnreizung auftretende **Polyurie**, auf die in den nächsten Abschnitten noch ausführlich eingegangen werden soll, verläuft wahrscheinlich auf dem Wege **sympathischer** Bahnen. Hierfür spricht der Umstand, dass die Hydrurie nach Piqûre durch Splanchnikusdurchtrennung stark beeinträchtigt wird (Eckard), und Splanchnikusdurchschneidung selbst zu vorübergehender (wahrscheinlich auf Reizwirkung beruhender) Polyurie führt. Die Nervenbahnen, auf denen der Effekt der Zwischenhirnreizung zur Niere verläuft, müssen erst durch weitere Untersuchungen genauer festgestellt werden.

c) Polyurie nach experimenteller Verletzung des Tuber cinereum bei Tieren.

Dass der Boden des Zwischenhirns einen ähnlichen Einfluss auf die Diurese ausübt, wie der Boden des IV. Ventrikels, geht aus den Versuchen von Aschner hervor, der nach Einstich an dieser Stelle Glykosurie und Polyurie beobachtete. Auch ich habe in früheren Untersuchungen bestätigen können, dass durch Einstich in den Hypothalamus von oben oder von unten her Polyurie mit oder ohne Zuckerausscheidung erzeugt werden kann. Camus und Roussy haben ebenfalls das Auftreten einer selbst länger dauernden Polyurie nach Einstich in den Hypothalamus beobachtet.

Da jedoch meines Wissens bisher genauere Untersuchungen über Art und Dauer dieser Zwischenhirnpolyurie, das Verhalten der Salz- und Harnstoffausscheidung bei derselben und ihre genauere Lokalisation im Zwischenhirn noch nicht vorliegen, sollen im folgenden einige Versuche mitgeteilt werden, die der Beantwortung dieser Fragen dienen.

Die Verletzung des Zwischenhirns geschieht am besten in der Weise, dass man die Hypophyse nach dem im vorigen Abschnitt beschriebenen Verfahren von der Mundhöhle aus freilegt und mit einer mit 1 prom. Sublimatlösung genetzten oder glühend gemachten Nadel in der Mittellinie am Tuber cinereum unmittelbar hinter dem Infundibulum einsticht.

Man kann zwar auch nach Einstich in das Zwischenhirn von oben her durch eine Trepanationsöffnung in der Pfeilnaht des Schädeldaches etwas hinter der Kranznaht eine Polyurie erzeugen, wie ich das öfters bei meinen Versuchen über die Wirkung des von mir beschriebenen „Zwischenhirnstichs" auf die Regulation der Körpertemperatur und der Möglichkeit der Fiebererzeugung, sowie in gemeinsam mit E. Schneider ausgeführten Untersuchungen über den Einfluss des Zwischenhirns auf den Stoffwechsel beobachtet habe. Jedoch tritt die Polyurie nach Einstich in das Zwischenhirn von oben her nicht annähernd mit der gleichen Sicherheit ein wie nach isolierter Stichreizung der Zwischenhirnbasis.

Bei Kaninchen 18 wurde das Zwischenhirn von oben her nach Trepanation des Schädeldaches in der Mitte hinter der Kranznaht mit einer stumpfen Nadel in der Medianlinie von vorn nach hinten durchtrennt. Die Verletzung reichte von den Corpora mamillaria bis vor das Chiasma. Trotz der infolge der Schwere des Eingriffes verminderten und vor dem Tode schliesslich ganz aufhörenden Wasserzufuhr trat eine starke Polyurie ein.

Bei Kaninchen 24 wurde das Zwischenhirn gleichfalls von oben her verletzt, wobei die Autopsie ergab, dass das Tuber cinereum getroffen war. Hier wurde die Nadel nun wenig nach rechts und links bewegt, so dass die Verletzung sich auf die medianen Teile des Hypothalamus beschränkte.

Bei Hund 1 und 2 wurde das Tuber cinereum dicht hinter dem Infundibulum nach Freilegung der Zwischenhirnbasis von der Mundhöhle aus durch einen Stich mit einer mit Sublimatlösung benetzten Nadel verletzt. Bei Hund 1, bei welchem der Stich durch die Hypophyse hindurch geführt wurde, trat neben der Polyurie eine schwache Zuckerausscheidung ein, bei Hund 2, bei dem die Nadel hinter der Hypophyse vorbei geführt wurde, nur eine Polyurie mit verminderter Harnkonzentration.

Durch Einstich in weiter nach oben zu, etwa in der Höhe des Kerns des zentralen Höhlengraus gelegene Teile des Zwischenhirns liess sich ebenso wenig eine Polyurie erzeugen wie durch Einstich in weiter nach vorn (vor dem Chiasma) oder weiter nach hinten zu (hinter den Corpora mamillaria) gelegene Abschnitte der Zwischenhirnbasis.

Ueber den Einfluss der Verletzung des Tuber cinereum auf die Wasser- und Molendiurese unterrichten die Kurven 40—43 auf Taf. VIII.

Das für die Physiologie der Diurese ebenso wie für die Pathogenese des Diabetes insipidus wichtige Ergebnis dieser Versuche besteht darin, dass es gelingt, durch Einstich in das Tuber cinereum dicht am Infundibulum eine starke Polyurie mit Vermehrung der Wasserausscheidung unter gleichzeitiger Verminderung der molaren Harnkonzentration zu erzeugen, die letztere sich gleichmässig auf alle Harnbestandteile erstreckt.

Dabei tritt auch die in früheren, gemeinschaftlich mit Schneider ausgeführten Versuchen festgestellte hemmende Wirkung des Zwischenhirns auf den Stickstoffwechsel zu Tage, wobei die absoluten Stickstoffmengen eine Abnahme ihrer Ausscheidung erfahren.

Von anderen Teilen des Zwischenhirns aus lässt sich eine solche Beeinflussung der Diurese nicht erzielen.

Da die Durchtrennung des Hirnstamms an der Grenze von Mittel- und Zwischenhirn keinen bleibenden Einfluss auf die Diurese hat (höchstens tritt eine vorübergehende, durch die Reizung bedingte Harnvermehrung auf), und da ferner die Polyurie nach Verletzung des Tuber cinereum wieder spontan zurückgeht, kann dieselbe nicht auf einer Lähmung, sondern nur auf einer **Reizung** der hier liegenden Ganglien- und Faserkomplexe beruhen.

Dass die Zwischenhirnpolyurie auf Bahnen des sympathischen Nervensystems verläuft, wurde schon am Schluss des vorigen Abschnittes (b) unter Hinweis auf die Beeinflussung der Diurese nach Splanchnikusdurchschneidung erörtert.

d) Auftreten von Diabetes insipidus bei Erkrankung des Zwischenhirns.

Jeder Fortschritt der experimentellen Pathologie gibt Anlass zu neuen klinischen Fragestellungen. Nach Feststellung der Piqûrehydrurie durch Claude Bernard, Eckard und Kahler, versuchte der letztgenannte unter Durcharbeitung des gesamten bis dahin vorliegenden klinischen Materials die zerebrale Pathogenese des Diabetes insipidus zu erweisen, mit dem Ergebnis, dass in der Tat die verschiedenartigsten Verletzungen und Erkrankungen des Gehirns zu Diabetes insipidus führen können, ohne dass es ihm jedoch möglich war, eine bestimmte Stelle im Gehirn, etwa am Boden des vierten Ventrikels, ausfindig zu machen, deren Betroffensein für das Entstehen der Wasserharnruhr verantwortlich gemacht werden könnte. Solchen Lokalisationsversuchen nach rein klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden wird allerdings immer die Schwierigkeit entgegenstehen, dass bei Erkrankung irgend eines Hirnteiles nicht selten Reizwirkungen auf andere, selbst entfernter gelegene Zentren eintritt, wie sie uns auch sonst aus der Hirnpathologie geläufig sind. (Es sei an dieser Stelle nur erinnert an das Auftreten von Fieber bei den verschiedenartigst lokalisierten Gehirnaffektionen.)

Diese gleichen Schwierigkeiten stehen natürlich auch dem im folgenden zu unternehmenden Versuche entgegen, die Beziehungen des Diabetes insipidus zur Basis des Zwischenhirns und seiner nächsten Umgebung an der Hand des hierüber vorliegenden Materials zu erörtern.

Dieser Versuch wird nahegelegt einmal durch den experimentellen Nachweis der nach Zwischenhirnreizung auftretenden Hydrurie, sodann durch die im vorigen Kapitel dargelegte Unmöglichkeit einer befriedigenden

Erklärung des Diabetes insipidus durch die hypophysäre Theorie, während doch andrerseits gerade das Tatsachenmaterial, welches zu dieser Theorie geführt hatte, auf ein in der Nähe der Hypophyse liegendes Zentrum, d. h. also auf das Zwischenhirn als für die Pathogenese der Wasserharnruhr bedeutungsvoll hinwies.

In der Tat lehrt schon eine aufmerksame Durchsicht der zugunsten der hypophysären Theorie angeführten Fälle, dass gerade diejenigen Erkrankungen des Hirnanhanges mit Diabetes insipidus einhergehen, bei denen die Zwischenhirnbasis durch Uebergreifen des Prozesses oder durch Druck in Mitleidenschaft gezogen wurde. So ist es unter den Erkrankungen der Hypophyse bemerkenswerterweise gerade die Dystrophia adiposo-genitalis, welche so oft mit Diabetes insipidus einhergeht; und gerade bei dieser Erkrankung findet man meist das von L. Pick als charakteristisch hervorgehobene zweiteilige Wachstum der Hypophysengeschwulst, der Art, dass nur der kleinere Teil des Tumors im Türkensattel liegt, der weit grössere aber intrakraniell gegen den Boden des dritten Ventrikels zu nach oben wächst und die Zwischenhirnbasis komprimiert (Biedl). Unter den bisher sezierten 34 Fällen fand sich sogar siebenmal die Hypophyse selbst intakt und die Geschwulstbildung von der Gehirnbasis, dem Infundibulum oder dem unter dem Zwischenhirn gelegenen Teile der Dura resp. des Knochens ausgehend.

Von den Fällen, in denen bei Diabetes insipidus zwar die Hypophyse verändert gefunden wurde, aber auch die Basis des Zwischenhirns sehr wesentlich, mitunter sogar in erster Linie betroffen war, möchte ich nur die folgenden anführen:

Simmonds, wallnussgrosses Sarkom an der Basis des III. Ventrikels mit Einwucherung in den Stiel und Hinterlappen der Hypophyse. In den drei anderen Fällen war eine Krebsmetastase des Hinterlappens in den Hypophysenstiel hineingewachsen.

C. Römer, Tumor der Hirnbasis, übergreifend auf Infundibulum und Hinterlappen.

Fleckseder, Melanosarkommetastase am Infundibulum und Tuber cinereum mit Durchwachsung der Zwischenhirnbasis bis zum III. Ventrikel und des Hinterlappens.

Zack, Adenom des Hypophysenvorderlappens mit Druck auf die Zwischenhirnbasis.

Rath, Sarkom der Hypophyse mit Durchwachsung der Zwischenhirnbasis bis zum III. Ventrikel.

Berblinger, Sarkom des rechten Stirnhirns mit Durchwachsung des gesamten Zwischenhirns bis zum Infundibulum und Hinterlappen.

Nonne, verkalktes Teratom der Hypophyse, das zur grösseren Hälfte über der Sella liegt und die Zwischenhirnbasis komprimiert.

Goldzieher, Gummiknoten der Hirnbasis mit lymphozytärer Infiltration des Infundibulum und des Hinterlappens.

Ein weiterer Umstand, der mit der hypophysären Theorie nicht im Einklang steht, liegt darin, dass nicht selten bei genügend langer Lebensdauer ein Verschwinden des Diabetes insipidus bei Krebs-

metastasen im Hinterlappen beobachtet wird, obgleich die Zerstörung des Organs dabei ständig fortschreitet.

Einen lehrreichen derartigen Fall beschreibt Simmonds, in dem eine Hypophysimetastase nach Mammakrebs schon neun Monate vor dem Tode eine Polyurie bewirkt hatte, die jedoch nach mehrwöchigem Bestehen wieder verschwand.

Auch führen ja keineswegs alle Krebsmetastasen des Hypophysenhinterlappens zu Diabetes insipidus. In dem Material von Simmonds zeigten von 7 Fällen 3, in dem von Schmorl von 8 Fällen 3 eine Polyurie (40 pCt.).

Ebenso weisen die häufig beobachteten Fälle von Diabetes insipidus bei basaler Meningitis, bei Hydrocephalus internus und Schädelbasisfrakturen, auf die noch später eingegangen werden soll, auf die Bedeutung der Zwischenhirnbasis für die Pathogenese der Wasserharnruhr hin.

Im folgenden sollen zunächst eine Reihe von Fällen angeführt werden, bei denen eine Erkrankung des Zwischenhirns oder seiner nächsten Umgebung bei Intaktbleiben der Hypophyse zu Diabetes insipidus geführt hat.

1. Trauma des Zwischenhirns.

Frank berichtet über einen Fall von Diabetes insipidus nach **Selbstmordversuch**. Der 39jährige Mann schoss sich vor einigen Jahren 2 Kugeln in die rechte Schläfe, bald danach traten epileptische Anfälle auf sowie ein Diabetes insipidus mit einer Harnmenge von 6—7 Litern und spez. Gew. 1005, ausserdem Fettleibigkeit; Abnahme der Libido und Schrumpfung von Penis und Hoden. Nach dem Röntgenbild sitzt die eine Kugel seitlich nahe der Rinde, die andere genau in der Mittellinie über der Sella turcica an oder in der Zwischenhirnbasis, während die Sella selbst völlig normal ist.

Dieser Fall wird sowohl von Frank selbst, wie von allen Autoren, die ihn zitieren, auf eine Schussverletzung der Hypophyse bezogen und demgemäss als einer der wichtigsten Beweise für die hypophysäre Theorie des Diabetes insipidus angeführt. Da die Kugel nach dem Röntgenbild zweifellos über dem Diaphragma der Hypophyse sitzt, und nicht, wie Frank annimmt, in die Sella hineinragt, könnte höchstens entweder eine dauernde mechanische Reizung der Drüse als Ursache für den Diabetes insipidus angenommen werden, oder eine Verlegung des Infundibulums. Beides führt jedoch, wie im vorigen Kapitel dargelegt, nicht zu Wasserharnruhr. Bei der offensichtlichen Lage der Kugel in oder an der Zwischenhirnbasis scheint mir vielmehr die Annahme einer Reizwirkung auf das Zwischenhirn zur Erklärung der Wasserharnruhr am nächsten zu liegen.

2. Geschwülste der Zwischenhirnbasis.

1. Nonne berichtet über einen 22jährigen Mann, der seit dem 3. Lebensjahre schon einen gewissen Hang zeigte, viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Er war als Kind klein und fing erst nach der Konfirmation an, normal zu wachsen. 4 Monate vor der Aufnahme begannen heftige linksseitige Kopfschmerzen. Dazu trat vermehrtes Durstgefühl und Abnahme der Libido.

Der Befund ergab allgemeine Fettsucht mit Andeutung von weiblichem Habitus und sehr geringer Achsel- und Schambehaarung. Die Urinmengen betrugen 9 bis 10 Liter. Die Lumbalpunktion ergab einen Ueberdruck von 270 mm Wasser, leichte Lymphozytose und Globulinreaktion. Blutzucker normal, Wassermann negativ, Türkensattel nicht verändert. Im Laufe der nächsten Monate nahmen die Kopfschmerzen zu, die Polyurie blieb unverändert. Es entwickelte sich allmählich eine seelische Störung in Gestalt von Interesselosigkeit, Stumpfheit und reizbarer Unzufriedenheit. Wegen der Zunahme der Kopfschmerzen wurde der Balkenstich vorgenommen. Kurze Zeit darauf starb Patient ganz plötzlich.

Die Obduktion ergab ein zellarmes **Gliom an der Basis des Pons,** das die Zwischenhirnbasis komprimierte und das Infundibulum verlegt hatte. Die Hypophyse selbst war intakt geblieben.

2. An gleicher Stelle berichtet Nonne über ein 15jähriges Mädchen, bei dem seit 6 Monaten die schon 2 Jahre lang bestehende Menstruation ausgeblieben war. Vor 4 Monaten erkrankte sie an periodisch auftretenden heftigen Kopfschmerzen, Abnahme des Sehvermögens und Ohrensausen.

Die Untersuchung ergab doppelseitige Stauungspapille, beginnende bitemporale Hemianopsie, auffallenden Fettreichtum und eine Polyurie von etwa 3 Litern täglich. Bei der in Wien vorgenommenen Operation (Hirsch) fand sich eine Vorwölbung des Türkensattels und ein lokalisierter Hydrozephalus. 3 Monate später ging die Patientin an einer sekundären Erkrankung zugrunde.

Die Obduktion ergab ein zellreiches **Gliom zwischen Pons und Zwischenhirnboden,** das bis zu den Corpora mamillaria und zum Infundibulum reichte. Letzteres war stark verengt. Ausserdem fand sich ein erheblicher Hydrozephalus des dritten Ventrikels. Die makro- und mikroskopische Untersuchung der Hypophyse ergab normalen Befund.

3. Cushing (a. a. O. S. 100, Fall 16) berichtet über eine 56jährige Frau, die seit 14 Jahren an Kopfschmerzen mit Erbrechen, Verschlechterung des Sehvermögens, Doppelsehen und schliesslicher Erblindung des linken Auges leidet. Seit $7^1/_2$ Monaten schläft sie fest und öffnet nur auf Schütteln die Augen für einen Augenblick. Schon früher hatte sie 4—5 monatige Perioden von Schlafsucht. In den wachen Intervallen zeigt sie einen nervösen Tätigkeitsdrang.

Der Untersuchungsbefund ergab doppelseitige Optikusatrophie, Okulomotoriuslähmung, subnormale Temperatur und langsamen Puls. Nach Dekompressionstrepanation keine Besserung. 1 Jahr später hat sich eine geringe Polyurie ($2^1/_2$ Liter, spez. Gew. 1010) entwickelt. Das Röntgenbild zeigt jetzt deutlich den Schatten eines **interpedunkulären Tumors** bei normaler Sella.

4. Cushing (a. a. O. S. 43, Fall 3): 16jähriges Mädchen, leidet seit einigen Jahren an Kopfschmerzen, hat niemals menstruiert und klagt seit einem Monat über Abnahme des Sehvermögens, Benommenheit und Erbrechen.

Die Untersuchung ergibt einen unentwickelten, kindlichen Körper mit infantilen Genitalien, leichte Optikusatrophie mit geringer Stauungspapille und konzentrischer Gesichtsfeldeinengung. Die Harnmenge ist vermehrt, das spez. Gewicht niedrig. Wegen zunehmender Stauungspapille wurden 3 exploratorische Operationen ohne Erfolg unternommen. Es zeigte sich nur ein innerer Hydrozephalus. 2 Monate darauf wurde sie stupurös und starb an einer Schluckpneumonie.

Die Obduktion ergab Infantilismus. An der **Basis des Zwischenhirns** lag ein kleinapfelgrosser **Mischtumor** (Teratom), der bis zum Corpus callosum hinaufreichte, das Mittelhirn verschoben und durch Verlegung des Foramen Monroi einen inneren Hydrozephalus erzeugt hatte. Die makroskopisch normale Hypophyse wurde histologisch nicht untersucht.

5. Goetzl und Erdheim beobachteten bei einem 22jährigen Manne, der seit 2 Jahren an Diabetes insipidus litt, eine bitemporale Hemianopsie mit Ausgang in Erblindung des einen Auges durch Sehnervenatrophie. Ausserdem bestand Abnahme der Potenz und subnormale Temperatur. Die Sektion ergab ein **Plattenepithelkarzinom der Gehirnbasis** (Hypophysengangstumor), das in die beiden Seitenventrikel und den vorderen Anteil des III. Ventrikels reichte, Hydrocephalus internus. Hypophyse von normaler Gestalt, makro- und mikroskopisch unverändert.

6. Einen ähnlichen Fall hat Bartels veröffentlicht. Ein 21jähriger Mann, der seit seinem 14. Jahre im Wachstum zurückgeblieben war, und einen fettleibigen, femininen Typus mit Dystrophia adiposogenitalis zeigte, erkrankte an Sehstörungen mit Ausgang in Erblindung, Polydipsie und Polyurie.

Der Befund ergab doppelseitige Sehnervenatrophie mit Stauungspapille, Pulsbeschleunigung bei subnormaler Temperatur, Geschmacksanomalien und Polyurie.

Bei der Sektion fand sich ein hühnereigrosses **Plattenepithelkarzinom der Hirnbasis** (Hypophysengangstumor), das über der Hypophyse sass und nach oben bis in den III. Ventrikel reichte. Die darunter liegende Hypophyse war normal.

7. In einem analogen Falle Bernstein's bestand zwar keine Polyurie, dagegen eine auffallende Konzentrationsunfähigkeit der Niere. Die 28jährige Kranke war seit 1 Jahr krank und klagte über Kopfschmerzen, Ohrensausen, Erbrechen und Abnahme des Sehvermögens. Seit 9 Monaten hat die Menstruation aufgehört und das Körpergewicht zugenommen.

Der Befund ergab reichliches Fettpolster, totale Erblindung links, temporale Hemianopsie rechts. Türkensattel im infundibularen Teil geringgradig erweitert. Blutbefund normal, Zuckertoleranz wenig erhöht. Harnmenge 1300—1400 ccm, spez. Gew. 1005—1010. Nach Zufuhr von 10 g Kochsalz steigt die Harnmenge auf 1600 ccm, während die Konzentration nicht erhöht wird (1010). In den letzten 2 Monaten traten psychische Störungen ein in Form von Unruhe, Desorientiertheit, Verstimmungen und Schlafsucht. Dazu trat eine spastische Parese der linken Körperhälfte mit Einschluss des Fazialis. Der Stoffwechsel war vermindert, der Grundumsatz der Kohlensäureausscheidung um etwa 27 pCt., der des Sauerstoffverbrauchs um etwa 23 pCt. der Norm. Der Tod trat an fieberhafter Bronchitis ein.

Die Sektion ergab einen **zystischen Hypophysengangstumor** von Apfelgrösse an der Zwischenhirnbasis, entsprechend dem Infundibulum, mit Vorwölbung des Tumors in den III. Ventrikel und Abgang des Hypophysenstiels von seiner unteren Fläche. In der Sella liegt die vollkommen normal grosse Hypophyse, die auch bei der histologischen Untersuchung vollkommen normale Verhältnisse zeigte.

8. Finkelnburg beobachtete gleichfalls Diabetes insipidus bei **Hypophysengangstumor**. Eine 37 jährige Lehrersfrau war vor 1 Jahr an Müdigkeit und Durstgefühl erkrankt, sie musste täglich 5—6 Liter Harn lassen. Weiterhin stellte sich Abnahme des Sehvermögens, Kopfschmerz und zeitweises Erbrechen ein. Vor $^1/_2$ Jahr war sie fast völlig erblindet und litt an Verwirrtheit. In der Folgezeit jedoch besserte sich das Sehvermögen, während der Durst und die Polyurie auf 10 Liter täglich zunahm.

Bei der Aufnahme war sie schwer benommen, die Pupillen reagierten jedoch. Rechts bestand temporale Abblassung, links Verwaschenheit der Papille. Die Temperatur betrug 39—40°, ohne dass ein Infektionsherd vorhanden war. Nach 3 Tagen trat der Tod ein.

Bei der Sektion fand sich zwischen dem Boden des III. Ventrikels und der nicht veränderten Hypophyse ein **zystischer Hypophysengangstumor** mit gallertigem Inhalt und einer Auskleidung durch geschichtetes Plattenepithel (abgebildet in

Ribbert, Geschwulstlehre, 2. Aufl., S. 54). Die Hypophyse selbst war, wie mir Herr Geheimrat Ribbert liebenswürdigerweise mitteilte, nur etwas abgeplattet, aber sonst unverändert.

In der folgenden, von Knoblauch und Bernh. Fischer mitgeteilten Beobachtung handelt es sich um einen Diabetes insipidus bei einem vom Dach des III. Ventrikels ausgehenden Zwischenhirntumor.

9. Die 18jährige Patientin hatte vom 15. bis zum 17. Lebensjahre regelmässig menstruiert. Seit Januar 1907 bis zum Tode (Dezember 1908) blieb die Periode aus. Gleichzeitig stellten sich Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen, geringe Adipositas, aufbrausendes Wesen, Perioden von Apathie und Schlafsucht, stärkeres Schwitzen und Polyurie ein. Schon nach $^3/_4$ Jahren war das Sehvermögen bis auf Fingerzählen herabgesetzt. Ophthalmoskopisch fand sich Neuritis optica mit Uebergang in Atrophie. Die spätere Gesichtsfeldaufnahme zeigt bitemporale Hemianopsie, Türkensattel erweitert. Im weiteren Verlauf besserten sich die Kopfschmerzen, und auch die Polyurie verschwand. Dagegen blieb ein gewisser Heisshunger bestehen. Nach einer Röntgendurchleuchtung stellte sich die $1^1/_4$ Jahr ausgebliebene Menstruation wieder ein. Bei der auf temporalem Wege vorgenommenen Operation wurde kein Tumor gefunden. Nach derselben trat erhebliche Fiebersteigerung und nach wenigen Tagen der Tod ein.

Die Sektion ergab ein haselnussgrosses grosszelliges **Gliom,** das vom **Dach des III. Ventrikels** ausging und diesen selbst bis auf einen schmalen Spalt ausfüllte. Der Rezessus war durch Liquorstauung auf Walnussgrösse erweitert und hatte das Chiasma stark zusammengedrückt. Die Hypophyse erwies sich als intakt und zeigte nur eine geringe Hyperämie und Hyperplasie sowie einen vermehrten Pigmentgehalt des Hinterlappens, dem jedoch eine pathologische Bedeutung nicht zukommt (Biedl, Fahr). Auch die Regio interpeduncularis und die Corpora mamillaria sind nach der Abbildung nicht mitbetroffen.

Auch in dem von Harris und Graham veröffentlichten Falle bestand ein Basistumor.

10. Eine 38jährige Frau litt an fortschreitender Erblindung. Der Befund ergab Amaurose des rechten, temporale Hemianopsie des linken Auges, sowie positiven Babinski links als Zeichen eines Druckes auf den rechten Hirnschenkel. Eine sellare Dekompression von der Nase aus brachte keine Besserung, wohl aber trat im Anschluss daran ein dauernder Diabetes insipidus ein, der von den Autoren auf eine Reizung der bei der Operation freigelegten Regio interpeduncularis bezogen wird. Nach einer zweiten Operation starb die Patientin.

Bei der Obduktion fand sich eine pfirsichgrosse Geschwulst **(Peritheliom) am Boden des III. Ventrikels** unmittelbar über dem Infundibulum, durch welche die Tractus optici verdrängt waren. Die Hypophyse war etwas komprimiert, aber sonst normal.

Aehnlicher Fälle von „Entlastungspolyurie" hat Cushing im Anschluss an die Dekompression von Hypophysentumoren eine ganze Reihe beobachtet. Dass sie jedoch mit der Hypophyse nichts zu tun haben, zeigt ein Fall Finkelnburg's, bei dem infolge eines Hirntumors ein starker Hydrocephalus internus bestand. Die Harnmenge war normal (1600—1800 ccm). Nach der Punktion des linken Seiten-

ventrikels und Entleerung von 40 ccm Liquor stieg die Harnmenge auf 4000—7400 ccm, bei einem spezifischen Gewicht von 1004—1008.

11. Königshofer und Weil veröffentlichen einen Fall von linksseitiger Erblindung mit den Zeichen des Verschlusses der Arteria centralis retinae. Später traten hinzu: linksseitige Okulomotoriuslähmung, Netzhautblutungen, rechtsseitige temporale Hemianopsie und Erblindung. Ausserdem bestand linksseitige Aufhebung des Geruchs, Trigeminusanästhesie sowie Diabetes insipidus.

Bei der Sektion fand sich ein von den Meningen ausgehendes **Sarkom der Hirnbasis,** das sich vom linken Foramen opticum bis hinter das Chiasma erstreckte und letzteres ganz zerstört hatte. Hypophyse o. B.

12. In dem Falle von Dreschfeld bestand rechtsseitige Amaurose, linksseitige temporale Hemianopsie, rechtsseitige Abduzens-, Trochlearis-, Okulomotoriuslähmung und Trigeminushyperästhesie mit Keratitis neuroparalytica. Ausserdem traten Kopfschmerzen, Erbrechen und Diabetes insipidus auf.

Die Sektion ergab ein der Dura aufsitzendes **Karzinom an der rechten Zwischenhirnbasis,** das vom rechten Foramen opticum bis zum Proc. clinoideus anterior reichte und den rechten Sehnerven sowie III., IV., VI. und den Ramus ophthalmicus des V. Hirnnerven völlig umwachsen hatte. An der Hirnbasis zeigte sich, dem Tumor entsprechend, eine Depression. Hypophyse intakt.

13. Angelini beobachtete einen Fall von Diabetes insipidus mit doppelseitiger Erblindung und Gehörschwäche. Die Sektion ergab ein **Sarkom der Schädelbasis** in der vorderen Schläfengrube mit Atrophie der Seh- und Geruchsnerven und hämorrhagischen Erweichungsherden in den Thalamis opticis.

14. Moore fand bei der Sektion eines an Diabetes insipidus mit fortschreitender, schliesslich totaler Optikusatrophie leidenden, 34jährigen Manne einen **Tumor des Chiasmas.**

15. Fazio berichtet über einen Fall von Diabetes insipidus mit Erblindung, bei dessen Sektion sich ein kastaniengrosses **Sarkom** der Zwischen- und Mittelhirnbasis zwischen Chiasma und Pons fand. Das Chiasma war grösstenteils in die Geschwulst aufgegangen, die Hypophyse normal.

16. Auch Standhartner beschreibt einen analogen Fall von Diabetes insipidus infolge eines **Tumors an der Zwischenhirnbasis.**

Wahrscheinlich ist auch in den folgenden Beobachtungen Cushing's und Jewett's das Auftreten von Diabetes insipidus bzw. Polyurie auf eine Reizung des Zwischenhirns durch einen interpedunkulären Tumor der Zwischenhirnbasis zu beziehen, wenn auch eine Verifikation dieser Fälle durch den Sektionsbefund nicht vorliegt. Aus dem normalen Befund des Türkensattels schliessen die Verff., dass es sich in diesen Fällen nicht um Geschwülste der Hypophyse, sondern um interpedunkuläre Basistumoren handelt.

17. Cushing (a. a. O., S. 45, Fall 4): 18jähriges Mädchen klagt über Kopfweh, Erbrechen und Zurückbleiben in der Entwicklung. Menstruation noch nicht aufgetreten.

Die Untersuchung ergibt Infantilismus, Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale, Benommenheit, niederen Blutdruck von 50 mm Hg, 56 pCt. Hämoglobin und ausgesprochene Polyurie und Polydipsie. Temperatur etwas subnormal. Leichter Strabismus und Nystagmus, verminderte Sehschärfe, Pupillen erweitert und lichtstark. Spastische Rigidität der Muskulatur. Türkensattel erweitert mit unscharfen Konturen.

Cushing nimmt in diesem Falle einen **interpedunkulären Tumor** an. Eine Autopsie nach dem mehrere Monate später erfolgenden Tode wurde nicht gestattet.

18. Cushing (a. a. O., S. 55, Fall 6): 15jährige Jüdin, vor einem Jahr 2mal spärlich menstruiert, seitdem nicht mehr, leidet an zunehmendem Kopfschmerz, Benommenheit, Abnahme des Sehvermögens, Strabismus, Polydypsie und Polyphagie, Fettsucht, völliger Anhidrosis.

Der Befund ergibt Adipositas, rechtsseitige Abduzenslähmung, doppelseitige Optikusatrophie, Polyurie (2—3 Liter). Bei der Freilegung der Hypophyse zwecks Dekompression erwies sich diese als makroskopisch nicht verändert, jedoch von derber Konsistenz, so dass keine Probeexzision möglich war. Cushing nimmt einen **interpedunkulären Tumor** an, der auf die Hypophyse drückt. Jedoch war die Sella normal. Nach der Dekompression trat erhebliche Verstärkung der Polyurie und regelmässige Menstruation ein.

19. Cushing (a. a. O., S. 58, Fall 7): 40jährige Jüdin klagt über zunehmende Kopfschmerzen, Sehschwäche und Amenorrhoe. Sie hat 8 Kinder geboren. Die Krankheit begann vor 18 Monaten, seit dieser Zeit wurde sie fettleibiger, die Brüste schwollen an und sonderten Milch ab. Mehrere Monate lang bestand starke Polyurie und ausserordentlicher Durst: diese Erscheinungen gingen später zurück.

Befund: Starke Adipositas, Erblindung des rechten, temporale Hemianopsie des linken Auges. Leichte Stauungspapille. Sella normal. Temperatur subnormal. Nach sellarer Dekompression keine Besserung, nach subtemporaler Dekompression Besserung. Wiederkehr des Sehens im rechten nasalen Gesichtsfeld, sowie der Menstruation.

In diesem Falle nimmt Cushing einen **infundibularen Tumor** an der Hirnbasis an. Bemerkenswert erscheint mir das vorübergehende Auftreten der Polyurie, das auf eine anfängliche Reizung des Zwischenhirns hinweist, die später wohl durch Nachlassen des Drucks zurückgegangen ist.

Wahrscheinlich bestand auch in folgenden beiden Beobachtungen von Jewett ein interpedunkulärer Basistumor.

20. 12jähriger Knabe, seit 3 Jahren an Durst und Polyurie erkrankt. Später traten hinzu Gefrässigkeit, Gewichtszunahme, Schläfrigkeit und subnormale Temperatur (97° F.). Harnmenge 8—9 Liter, spez. Gew. 1001—1003, schwache Spur Eiweiss. Gesichtsfeld konzentrisch eingeengt, Sella normal. Darauf traten Gewichtsabnahme, Parese der linken Körperhälfte und Krampfanfälle ein.

21. 46jährige Frau, leidet seit dem 20. Lebensjahr an Diabetes insipidus und war damals 2 Jahre lang amenorrhoisch. Nach der Geburt des ersten Kindes mit 26 Jahren zunehmende Adipositas. Das Gewicht stieg in einem Jahr von 125 auf 200 Pfd. und beträgt jetzt 240 Pfd. Vor 17 Jahren ein Jahr lang wieder amenorrhoisch. Harnmenge 14—16 Liter. Schläfrigkeit, starke konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung, erhöhte Zuckertoleranz, normale Sella.

22. Einen ähnlichen Fall beschreibt David: Ein 47jähriger Mann erkrankte an Diabetes insipidus mit starken Kopfschmerzen, bitemporaler Hemianopsie, Abduzenslähmung und zunehmender Benommenheit. Verf. nimmt einen Tumor an der Zwischenhirnbasis als Ursache der Erscheinungen an.

3. Diabetes insipidus bei Entzündungs- und Erweichungsherden im Zwischenhirn.

Einen bemerkenswerten und bisher einzigartigen Fall einer isolierten Entzündung eines Teiles der Zwischenhirnbasis, nämlich eine Encephalitis corporum mamillarium hat neuerdings Max Meyer beschrieben:

Eine 35jährige Frau wurde im Anschluss an die erste Gravidität vor 10 Jahren auffallend stark und blass. Vor 9 Jahren Fehlgeburt, vor 8 Jahren letzte Geburt eines schwächlichen Kindes. Seitdem zessieren die Menses und besteht Haarausfall, Schwäche in den Beinen und Kopfschmerzen. Seit 5 Jahren auffallend starkes Durstgefühl, sodass Pat. mehrere Liter Wasser am Tage trinkt und entsprechend sehr viel Urin lassen muss. Seit 6 Wochen zunehmende Schläfrigkeit und Vergesslichkeit.

Die Untersuchung ergibt starke Blässe, auffallend starke Fettanhäufung, mangelhafte Behaarung an Kopf, Achseln und Schamgegend. Temperatur 37,2—38^{0} axillar. Spastische Parese beider Beine mit positivem Babinski und Oppenheim. Hämoglobin 55 pCt., rote Blutkörperchen 3 Millionen mit spärlichen Normoblasten. Liquor normal, Wassermannsche Reaktion in Blut und Liquor negativ. Türkensattel normal. Harnmenge 2—3 Liter, spez. Gew. 1005—1009.

Unter zunehmendem Verfall trat nach 10 Wochen der Tod ein. Die Sektion ergab neben Gallensteinen, einem Schilddrüsenadenom und einer Hypoplasie der Nebennieren als einzige Todesursache eine isolierte Entzündung der Corpora mammillaria, die grau aussahen und sich mikroskopisch als stark entzündet und mit reichlichen perivaskulären Lymphozyten, sowie vermehrter Glia und Bindegewebe durchsetzt erwiesen. Infundibulum und Hypophyse waren völlig intakt.

Gerhardt berichtet über einen Fall von Diabetes insipidus bei einem Erweichungsherd im Zwischenhirn.

Ein 43jähriger Arbeiter litt seit 4 Jahren an zunehmendem Durst, so dass er schliesslich bis zu 15 Litern täglich trinken musste. Später trat dazu Mattigkeit, Doppeltsehen und Ptose des rechten Auges. Der Untersuchungsbefund ergab Lähmung des rechten Okulomotorius und Pupillenerweiterung, sowie eine Polyurie von 12—15 Litern, bei einem spez. Gew. von höchstens 1004. Die Sektion ergab einen Erweichungsherd zwischen dem linken Thalamus opticus und Linsenkern sowie einen zweiten an der Basis des Pons. Gerade die Pupillenerweiterung scheint mir auf eine Reizung des gefundenen Sympathikuszentrums im Zwischenhirn hinzuweisen, nach dessen Reizung auch im Tierversuch Pupillenerweiterung eintritt (Karplus und Kreidl), und auf das auch der Diabetes insipidus in diesem Falle mit grosser Wahrscheinlichkeit zu beziehen ist.

Einen zweiten Fall von Diabetes insipidus bei einem Erweichungsherd im Zwischenhirn beschreibt Seigneurin.

Ein 28jähriger Mann erkrankte an Polyurie (3—4 Liter) und rechtsseitiger Fazialislähmung. Besserung durch Jod. Nach 1 Jahr stieg die Polyurie auf 5—8 Liter, nach 5 Jahren auf 6—11 Liter. Er starb dann an Lungentuberkulose.

Bei der Sektion fand sich neben der Lungentuberkulose eine Leberlues und eine Zerstörung des unteren Teiles des Linsenkerns sowie des vorderen Teils der inneren Kapsel durch einen alten, wahrscheinlich syphilitischen Herd.

4. Diabetes insipidus bei Infundibulartuberkulose.

Während bei der tuberkulösen Basilarmeningitis im Gegensatz zur syphilitischen das Auftreten von Diabetes insipidus aus bisher unbekannten Gründen ein äusserst seltenes Ereignis ist, kann doch eine isolierte Tuberkelbildung am Infundibulum bei normaler Hypophyse ebenso gut wie jeder andere Krankheitsprozess an dieser Stelle

zu ausgesprochenem Diabetes insipidus führen. Einen sehr bemerkenswerten einschlägigen Fall hat Hagenbach veröffentlicht.

Ein 4jähriges Mädchen aus tuberkulosebelasteter Familie litt an schwerem Diabetes insipidus (9—10 Liter bei einem spez. Gew. von 1000—1004). Seit 1 Jahr ist sie auffallend verdriesslich, der Appetit hat sehr abgenommen. Dazu traten weiterhin Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Gliederstarre, Strabismus convergens, Zuckungen der rechten Körperhälfte, Weite und Unbeweglichkeit der Pupillen und Fieber.

Bei der Sektion zeigte sich das Infundibulum kugelig vorspringend infolge eines auf dem Durchschnitt zu Tage tretenden bohnengrossen, festen **Käseknotens.** Hypophyse normal. In den Lungen einige ältere Spitzenherde und wenige frische Miliartuberkel.

In dem folgenden Falle Dickinson's ist es zweifelhaft, ob der Diabetes insipidus auf die tuberkulösen Granulationen an der Hirnbasis oder auf den Hydrocephalus internus oder auf beides gleichzeitig zu beziehen ist.

Die 5jährige Tochter einer tuberkulösen Mutter leidet seit einem Jahr an Diabetes insipidus. Harnmenge $3^1/_2$—5 Liter, spez. Gew. 1003—1008. Unter plötzlichem Anstieg der vorher völlig normalen Temperatur trat nach 5tägigem Fieber der Tod ein.

Die Sektion ergab **tuberkulöse Granulationen an der Zwischenhirnbasis** und Hydrocephalus internus.

Einen bemerkenswerten, dem Hagenbach'schen analogen Fall haben Haushalter und Lucien beschrieben.

Die $6^1/_2$jährige Tochter einer an Tuberkulose gestorbenen Alkoholistin erkrankte mit 6 Jahren an intensivem Durst und starker Polyurie ohne weitere Störung des Allgemeinbefindens. Der Befund 5 Monate danach ergab einen umschriebenen tuberkulösen Herd in der rechten Lungenspitze und eine Polyurie von 3—4 Litern bei einem spez. Gew. von wenig über 1000 bei täglicher Ausscheidung von 1,12 g Chlor und 4,2 g Harnstoff. Eine nennenswerte Reduktion der Harnmengen gelang nicht. Während eines im Krankenhause durchgemachten Scharlachs trat gleichfalls keine Verminderung der Harnmenge ein. Der übrige Organbefund und die Temperatur waren stets normal. Nach 3 Monaten bekam sie eines Nachmittags plötzlich allgemeine Zuckungen, die eine Viertelstunde dauerten, fiel danach in tiefes Koma und verstarb am gleichen Abend.

Die Sektion ergab ausser einer verkästen, mandelgrossen Bronchialdrüse und einem kleinen, fibrösen Herd in der rechten Lungenspitze einen haselnussgrossen **tuberkulösen Tumor an der Zwischenhirnbasis,** genau am Tuber cinereum, der den Zwischenhirnboden nach oben drückte. Infundibulum, Chiasma und Hypophyse waren durch ihn nicht alteriert. Mikroskopisch ist die Hypophyse gleichfalls gut erhalten und weist als einzigen pathologischen Befund eine leichte leukozytäre Infiltration in der Umgebung der Gefässe auf, die im Hinterlappen geringfügiger als im Vorderlappen ist und sich in gleicher Weise auch in der Substanz des Zwischenhirns findet.

Einen dritten völlig gleichen Fall hat Hunin beobachtet.

Bei der Sektion eines Mädchens, das als einziges Krankheitszeichen einen ausgesprochenen Diabetes insipidus darbot, fand er einen dicken, **verkästen Tuberkel am Infundibulum.**

5. Diabetes insipidus bei Syphilis der Zwischenhirnbasis.

Das Auftreten von Polydipsie und Polyurie bei Syphilis hat schon Paracelsus 1578 in seiner Schrift: „De morbo gallico“[1]) beschrieben. In der neueren Literatur begegnen wir einer eingehenden Darstellung der Polydipsie bei Syphilis bei Fournier, der sie jedoch ebenso wie die hierbei zuweilen auftretende Polyphagie nicht auf eine Gehirnaffektion, sondern auf eine Stoffwechselstörung bezieht.

Es ist das Verdienst Oppenheim's, zuerst auf die Bedeutung der syphilitischen Basilarmeningitis für die Pathogenese dieser Fälle von Diabetes insipidus hingewiesen zu haben. In der Tat ist die Wasserharnruhr nicht nur bei Gummiknoten an der Zwischenhirnbasis, sondern auch bei der gewöhnlichen syphilitischen Basilarmeningitis, die zu einer mehr diffusen Verdickung der Hirnhaut an dieser Stelle führt, eine der häufigsten Komplikationen. Während in den meisten Fällen sich ausserdem noch Störungen in der Funktion der an der Zwischenhirnbasis verlaufenden Hirnnerven, namentlich des Chiasmas, des Okulomotorius seltener des Trochlearis, Trigeminus, Abduzens und Fazialis, vorfinden, ist doch auch nicht selten der Diabetes insipidus das einzige Zeichen einer syphilitischen basalen Meningitis.

Oppenheim fand unter 28 Fällen basaler syphilitischer Meningitis in fast der Hälfte, nämlich in 12 Fällen, einen Diabetes insipidus, Kruse unter 34 Fällen von bitemporaler Hemianopsie 7 mal, Spannbock und Steinhaus unter 50 Fällen basaler Meningitis 11 mal. 1909 hat Ebstein 23 Fälle von Diabetes insipidus bei Basalmeningitis zusammengestellt, von denen 17 durch antisyphilitische Behandlung gebessert wurden, 6 unbeeinflusst blieben. Benario hat neuerdings 7 Fälle von Diabetes insipidus bei Basalmeningitis mitgeteilt, die durch Salvarsan geheilt resp. gebessert worden sind. Weitere Fälle sind von Kassal, Kahler, Traube, Fournier, Edgren, Tallqvist, Parrot, Talamon, Lecorché, Seigneurin, Uhthoff, Buttersack, Lauber, Rumscewicz, Bracht, Lendet, Engelmann, Hardrat, del Monte, Citron u. a. mitgeteilt worden. Ein eigner Fall ist am Anfang dieser Arbeit beschrieben worden (Fall 3).

Es würde gesucht sein, in allen diesen Fällen eine gleichzeitige Erkrankung der Hypophyse anzunehmen, um das Entstehen der Wasserharnruhr damit zu erklären. Syphilis der Hypophyse ist selbst nach den ausgedehnten und sorgfältigen histologischen Untersuchungen von Simmonds, Benda, Schmorl u. a. ein relativ seltenes Ereignis und wird am ehesten noch bei der kongenitalen Lues beobachtet. Wenn auch

1) „Von dem neven unnatürlichen Durst“. S. 195. „So das (scil. syphilitische) Gift die Region der Lebern begreift, so entzündt es dieselbige an zu der Dörre; wann eins jeglichen Gifts Art ist, Durst zu machen. Darumb dieweil der Durst in der Lebern liegt und das Gift kummt darein, so macht es ein doppelt Durst.“

in den Fällen aus der älteren Literatur eine sorgfältige histologische Untersuchung des Hirnanhangs, wie sie heutzutage üblich ist, wohl meist unterlassen sein dürfte, so sind doch gröbere Veränderungen der Hypophyse, auch in den älteren Untersuchungen mit Sicherheit als ausgeschlossen zu betrachten, wie mir auf meine besondere daraufhin gerichtete Anfrage der massgebendste Autor, Herr Prof. Oppenheim, ausdrücklich bestätigt hat. Dass dagegen eine Erkrankung der basalen Hirnhaut wohl meist auch zu einer Affektion der Zwischenhirnbasis führt, liegt auf der Hand und ist auch histologisch nachgewiesen.

Da es den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten würde, die genannten zahlreichen Fälle von luctischer Basilarmeningitis ausführlich zu besprechen, sollen hier nur 2 Fälle von Oppenheim Platz finden, bei denen eine durch die Obduktion verifizierte Gummigeschwulst an der Zwischenhirnbasis mit einem Diabetes insipidus einherging, während die Hypophyse (wenistens makroskopisch) von normaler Beschaffenheit war.

Fall 1 zeigte eine Polyurie von 6—12 Litern, bei einem spez. Gew. von 1001—1002, ferner anfänglich Skotome in beiden oberen, temporalen Gesichtsfeldquadranten, später bitemporale Hemianopsie. Die Sektion ergab einen **Gummiknoten, der zwischen das Chiasma und die Zwischenhirnbasis eingeschoben war.** Eine Affektion der übrigens normal befundenen Hypophyse kommt hier schon deshalb nicht in Frage, weil zwischen der Geschwulst und der Hypophyse noch das Chiasma lag.

Fall 2 litt gleichfalls an Diabetes insipidus mit bitemporaler Hemianopsie. Beides besserte sich etwas durch antisyphilitische Behandlung. Trotzdem trat nach wenigen Monaten der Tod ein. Die Sektion ergab eine **Gummigeschwulst am Chiasma opticum,** welche dessen mittleren Teil durchwachsen hatte.

Das so überaus häufige Auftreten von Diabetes insipidus sowohl bei der gummösen wie bei der diffusen Form der syphilitischen Basilarmeningitis spricht somit sehr zugunsten der Annahme, dass die Wasserharnruhr auch in diesen Fällen durch eine Affektion der Zwischenhirnbasis entsteht.

6. Diabetes insipidus bei Erkrankungen der Zirbeldrüse.

Wenn unsere Annahme richtig ist, dass der Diabetes insipidus in den bisher erörterten Fällen auf eine Affektion des Zwischenhirns zu beziehen ist, so wird es schon aus theoretischen Ueberlegungen heraus wahrscheinlich sein, dass auch Erkrankungen des Corpus pineale, das dem Dach des III. Ventrikel aufliegt, sofern sie zu einer Vergrösserung der Zirbeldrüse und damit zu Druck auf das Zwischenhirn führen, mit Diabetes insipidus einhergehen können. In der Tat findet sich in der Literatur eine in Anbetracht der überaus grossen Seltenheit von Zirbeldrüsenerkrankungen bemerkenswerte Zahl von Fällen von Diabetes insipidus bei Geschwülsten dieses Organs. Diesen durch eine hypothetische Fernwirkung auf die Hypophyse erklären zu wollen, müsste zum mindesten als sehr gesucht erscheinen.

1. Massot beschrieb 1872 den ersten einschlägigen Fall. Bei einem 19jährigen jungen Mann mit Diabetes insipidus (15 Liter täglich) fand sich bei der Sektion ein höckriger **Krebs des Corpus pineale** von 22:33 mm Durchmesser.

2. v. Hoesslin beobachtete einen 9jährigen Knaben, der an Durst und starker Polyurie mit niederem spez. Gew. litt, die erst kurz vor dem Tode verschwanden (ähnlich wie das bei den Fällen von Diabetes insipidus bei Krebsmetastasen in der Hypophyse häufig der Fall ist). Bei der Sektion fand sich ein walnussgrosses hämorrhagisches **Sarkom der Zirbeldrüse** mit Uebergreifen auf die Vierhügel.

3. Hijmans, van den Bergh und van Hasselt stellten die Diagnose auf Tumor epiphyseos bei einem 8jährigen Knaben bereits während des Lebens auf Grund der Erscheinungen von Hydrocephalus internus, abnormem Körperbau, abnorm früher Entwicklung der Genitalien, des Haarwuchses und der Stimme, unstillbaren Durstes mit enormer Polyurie. Die Obduktion ergab ein **Embryom der Zirbeldrüse.**

4. von Gierke berichtet über eine 72jährige Frau, der 1909 eine Mamma wegen Karzinoms amputiert wurde. 1912 traten Metastasen in verschiedenen Knochen auf. 1913 entwickelte sich ein Diabetes insipidus (4—5 Liter). 6 Wochen später verstarb die Frau. Bei der Sektion erwies sich die Hypophyse makro- und mikroskopisch als normal, dagegen fand sich eine **Krebsmetastase in der Zirbeldrüse.**

Auch in den Fällen von Zirbeldrüsengeschwülsten, die Ganderer und Pappenheimer veröffentlicht haben, hat wahrscheinlich eine Polyurie bestanden, da das häufige Harnlassen und die starke Füllung der Blase hervorgehoben wird.

7. Diabetes insipidus bei Hydrocephalus internus.

Der Hydrocephalus internus entsteht am häufigsten, sofern gröbere Abflusshindernisse des Liquors auszuschliessen sind, auf Grund einer basalen Meningitis (Oppenheim) oder einer Meningitis serosa ventriculorum (Quincke). Die durch diese primäre Erkrankung sowohl als auch durch die Druckwirkung der gestauten Ventrikelflüssigkeit bedingten Veränderungen betreffen in erster Linie das Zwischenhirn, und im besonderen die Zwischenhirnbasis, die die dünnste und daher dem Druck am wenigsten Widerstand entgegensetzende Stelle der Ventrikelwand darstellt. Daher tritt bei einer Stauung der Ventrikelflüssigkeit zuerst eine Erweiterung des über dem Tuber cinereum und Infundibulum gelegenen Rezessus des dritten Ventrikels ein, die bekanntermassen nicht selten zu einer Druckatrophie nicht allein der Zwischenhirnbasis, sondern selbst des Chiasmas führen kann (Foerster, Leber, Schöler, Zappert und Pitschmann, Homén, Kupferberg, Wilbrand und Saenger). Es kann daher nach den vorausgegangenen Ausführungen nicht wundernehmen, dass auch Hydrocephalus internus zuweilen mit Diabetes insipidus vergesellschaftet ist. Ein solcher Fall wurde in unserer Klinik beobachtet.

A. B., 41jähriger Hausdiener aus gesunder Familie war schon als Kind kränklich und seitdem sehr nervös, im übrigen aber im späteren Leben stets gesund. Seit einem halben Jahr leidet er an Krämpfen, die etwa 2mal im Monat auftreten und zwar stets in der Nacht ohne dass er etwas davon merkt. Nach Angabe seiner Frau

dauern sie $^1/_4$ Stunde, wobei er meist laut schreit, ruckartige Bewegungen mit beiden Armen macht und die Beine krampfartig angespannt hält. Nach dem Anfall ist er sehr matt und empfindet Schmerzen in beiden Armen. In letzter Zeit sind heftige Kopfschmerzen mit zeitweiligem Erbrechen sowie Gedächtnisschwäche hinzugetreten. Bei den letzten Anfällen hat er unter sich gelassen.

Der Befund ergibt weder an den inneren Organen noch am Nervensystem einen krankhaften Befund ausser einer mässigen Steigerung der Patellarreflexe. Der Liquor cerebrospinalis jedoch zeigt stark erhöhten Druck und positive Globulinreaktion mit grossflockigem Niederschlag, keine Zellvermehrung und negativen Wassermann. Nach der Lumbalpunktion sind keine Krämpfe wieder aufgetreten. Die Urinmengen schwanken zwischen 3 und 5 Litern, das spez. Gew. zwischen 1002 und 1013.

In den meisten Fällen von Hydrocephalus internus wird man den Diabetes insipidus auf den die Liquorstauung verursachenden Prozess beziehen. In den früheren Abschnitten finden sich eine Reihe von Belegen hierfür.

8. Diabetes insipidus und Polyurie bei Epilepsie und Migräne.

Die Annahme einer zerebralen Bedingtheit des Diabetes insipidus findet auch eine Stütze in den nicht seltenen Beobachtungen von sowohl dauernder wie vorübergehender Polyurie bei Epilepsie und Migräne. Bei der Epilepsie tritt zuweilen schon gleich nach dem ersten Anfall ein dauernder Diabetes insipidus auf. Fälle von echter Wasserharnruhr bei Epilepsie sind schon in der älteren Literatur häufig beschrieben worden, so von Massot, Ebstein, Fr. Kraus, Senator, Handfield-Jones, Oppenheim u. a., Fälle von vorübergehender Polyurie bei den Anfällen von Senator, Reynolds, Gibson u. a. Dafür, dass bei der Epilepsie im Anfall eine Hemmung der Hypophysenfunktion einträte, haben wir nicht den geringsten Anhaltspunkt. Dagegen liegt es sehr nahe, anzunehmen, dass der erhöhte Reizzustand mancher Hirnzentren auch leicht einmal auf diejenigen Hirnzentren übergreifen kann, die die Harnabsonderung beeinflussen.

Das Gleiche gilt für die so häufig auftretende Polyurie bei Migräne. Allerdings hat Schottmüller versucht, die Migräne durch eine Anschwellung der Hypophyse zu erklären. Jedoch hat diese Annahme keinen Anklang finden können. Vor allem spricht gegen sie der Charakter der Flimmerskotome, die niemals bitemporal hemianopisch auftreten, wie das bei Druck der geschwollenen Hypophyse auf das Chiasma der Fall sein müsste, sondern stets den Charakter der Traktus- resp. Rindenhemianopsie tragen, d. h. homonym auftreten. Auch haben Injektionen von Hypophysenextrakt keinen Einfluss auf den Migräneanfall, wie mir Versuche an mehreren Patienten erwiesen haben. Die Polyurie bei Migräne ist nichts anderes als eines unter den zahlreichen zerebralen Symptomen dieser Krankheit und spricht daher gleichfalls für die zerebrale Beeinflussbarkeit der Diurese. Ein in dieser Hinsicht besonders lehrreicher Fall von Diabetes insipidus bei Migräne und Jackson'scher Epilepsie nach Schädelverletzung wird im übernächsten Abschnitt (10) mitgeteilt.

9. Diabetes insipidus bei Apoplexie.

Im Anschluss an den apoplektischen Insult ist in vielen Fällen Polyurie mit leichter Albuminurie, nicht selten auch Glykosurie beobachtet worden. Wenn auch diese Störungen gewöhnlich nach wenigen Tagen zu verschwinden pflegen, kann es doch auch zu dauerndem Diabetes insipidus nach einer Apoplexie kommen.

Einen bemerkenswerten Fall hat Umber mitgeteilt. Eine 48jährige Kranke hatte vor 4 Jahren einen Schlaganfall mit 14tägiger Bewusstlosigkeit, inkompletter motorischer und sensorischer Lähmung der linken Seite und unmittelbar nach dem Erwachen auftretender Polyurie von 15—20 Litern erlitten. Seitdem bestand Diabetes insipidus mit durchschnittlicher Harnmenge von 12 Litern, spez. Gew. 1003. Die quantitative Untersuchung der Nierenleistung ergab das Vorliegen einer echten Wasserharnruhr mit Konzentrationsunfähigkeit.

Pat. war syphilitisch infiziert und zeigte links totale Sehnervenatrophie, rechts temporale Abblassung der Pupille, lichtstarre Pupillen sowie linksseitige Fazialisparese als Ueberbleibsel des Schlaganfalls.

Diese vorübergehende oder dauernde Polyurie nach Schlaganfällen erklärt sich am einfachsten durch die Reizwirkung der inneren Kapselblutung auf die benachbarten Teile des Zwischenhirns. In vielen Fällen kommt es dabei ja auch zu einem Bluterguss in den Seiten- und den III. Ventrikel, der sogar, wie in dem Falle Bouveret's von Polyurie, Albuminurie und Glykosurie nach Schlaganfall, nach der Hirnbasis durchbrechen kann.

10. Diabetes insipidus nach Verletzungen der Schädelbasis.

Eine der häufigsten Ursachen des Diabetes insipidus ist eine Verletzung des Schädels und zwar handelt es sich meist um eine solche der Schädelbasis. Kahler fand 13 von 26 Fällen, also die Hälfte, durch Basisbruch bedingt. Solche Fälle sind in der älteren Literatur von Charcot, Mosler, Barbet, Mancotel, Murell, Flatten, Tuffier, Peretti, Martin, Chevallerau, Kaemnitz, Engel, Nieden, Lange, Redslob u. a. beobachtet worden. Ein eigener Fall von nunmehr schon 20 Jahren nach dem Unfall bestehender Wasserharnruhr ist zu Beginn dieser Arbeit mitgeteilt worden (Fall 1).

Ein weiterer, in vieler Hinsicht lehrreicher Fall von Diabetes insipidus nach Kopfverletzung verdient in diesem Zusammenhang eine eingehendere Mitteilung, da der Patient ein Arzt ist, dessen Krankengeschichte durch die Sicherheit und Schärfe der Beobachtung besonderen Wert erhält.

L., 65 Jahre, erlitt im Dezember 1896 als Militärarzt einen Unfall, indem er beim Verlassen des Lazaretts in der Dunkelheit auf der ungeschützten und deshalb vereisten Aussentreppe über ein Apfelkerngehäuse ausglitt, wie vom Personal festgestellt wurde. Mit der linken Weiche schlug er beim Fall auf den Degenbügel und mit der linken Seite des Hinterkopfes auf das steinerne Treppengeländer auf. Er blieb etwa eine Stunde lang bewusstlos am Fusse der Treppe liegen, stieg dann in noch stark benommenem Zustande mühsam die Treppe hinauf und verblieb noch etwa eine halbe Stunde im Zimmer, wobei er bereits heftigen Durst verspürte und mehrere Glas Wasser trinken musste. Aus der Nase trat tropfenweise Blut aus.

Auf dem Nachhausewege musste er öfters Urin lassen und sich unterwegs in einem Hotel eine Tasse Tee geben lassen, wobei er wieder mehrfach austreten musste. Auch in der Nacht drängte die Blase zur häufigen Entleerung. Am andern Morgen meldete der Bursche unter Vorweisung des Nachtgeschirrs, dass es voll geronnenen Blutes sei. Im Laufe der ersten 24 Stunden verlor er schätzungsweise mehr als 2 Liter frisches und geronnenes Blut. Er nahm Plumb. acet. ein, die Blutung klang daraufhin in den nächsten Tagen ab. In der Folgezeit betrug die Harnmenge etwa 5 Liter bei einem spezifischen Gewicht von 1003 bis 1008. Der Harn war frei von Eiweiss und Zucker. Im Laufe der nächsten Jahre ging die Harnmenge zurück, sank jedoch nie unter $2^1/_2$—3 Liter.

Während in den ersten 6—7 Monaten nach diesem Unfall niemals Zucker im Harn nachweisbar war, wurde im Winter 1897/98 unmittelbar nach einem Ohnmachtsanfall plötzlich ein Zuckergehalt von 3,3—4 pCt. festgestellt. In der Folgezeit schwankte der Zuckergehalt zwischen Spuren und grösseren Mengen bis zu 7 pCt. Zeitweilig fehlte aber der Zucker. Da im Frühjahr 1898 der Zuckergehalt auf 5—7 pCt. stieg, machte er eine Karlsbader Kur durch, wonach der Zucker dauernd verschwand. Seither ist trotz weiteren Bestehens der Polyurie niemals wieder Zuckerausscheidung aufgetreten.

Im Dezember 1899 erlitt er einen zweiten Unfall durch Ausgleiten auf Neuschnee. Er schlug dabei mit der linken Stirnseite gegen die senkrechte Mauerkante eines Hauses und erlitt offenbar einen leichten Schädelbasisbruch mit Austritt von Blut aus Nase und Ohr, Blutung in die Augenhöhle und die vordere Augenkammer. Die Bewusstlosigkeit dauerte nur einige Minuten, jedoch war er noch wochenlang benommen. Nach diesem Unfall trat die Polyurie nicht sofort, sondern erst nach einigen Tagen in verstärktem Masse auf. Die Harnmenge überstieg 5 Liter, das spezifische Gewicht betrug 1003—1005, die Höchstkonzentration 1008.

Gleichzeitig mit der Verschlimmerung der Polyurie setzten nervöse Beschwerden ein in Form von dauerndem Kopfschmerz, anfallsweise auftretendem Halbseitenkopfschmerz, einer leichten Art von Jackson'scher Epilepsie sowie geringer umschriebener linksseitiger Hirnrindenschwäche. Der seitdem dauernd bestehende dumpfe Kopfschmerz in der linken Schädelhälfte steigert sich häufig nach angestrengter geistiger Arbeit, seelischer Erregung, zuweilen aber auch ohne erkennbare Ursache zu Anfällen heftigster linksseitiger Migräne, die im Hinterkopf beginnt und sich über die linke Kopfseite bis vorn in das linke Auge zu hinzieht mit einem Gefühl, als ob der Kopf von hinten nach vorn in einem Reifen eingespannt würde. Gleichzeitig treten dabei Skotome auf, ferner Schwindelanfälle mit Bewusstseinsstörungen.

Die Störungen, die als eine leichte Art Jacksonscher Epilepsie gedeutet werden können, bestehen darin, dass bei solchen Anfällen der rechte Arm taub, schwer und geradezu gelähmt wird, ferner in kurzdauerndem, völligem Bewusstseinsverlust, partieller Amnesie, Aphasie, Alexie und Agraphie. Es ist ihm dabei oft begegnet, dass er mitten beim Unterschreiben von Schriftstücken plötzlich seinen eigenen Namen vergessen hat und erst nach Einsicht in ein anderes von ihm vorher unterschriebenes Schreiben wieder weiter unterzeichnen kann.

Als Zeichen einer leichten Hirnrindenschwäche im Bereich des von dem Unfall getroffenen linken sensomotorischen Rindenzentrums besteht dauernd eine Hypästhesie und Hypalgesie der ganzen rechten Körperhälfte, die um so auffälliger ist, als auf der linken Seite eine gewisse Hyperästhesie und Hyperalgesie vorhanden ist, ferner eine enorm leichte Ermüdbarkeit und Schwere in der Muskulatur der rechten Körperhälfte, namentlich des rechten Beins. Ausserdem zeigten sich **Störungen der sympathischen Innervation** in Form von Vasokonstrik-

torenlähmung in der linken Kopfhälfte mit starker, klopfender Pulsation der Kopfschlagadern und rechtsseitiges Schwitzen (Hemihidrosis). Die letztgenannten Erscheinungen haben sich jedoch im Laufe der Jahre wesentlich zurückgebildet.

Gleichzeitig mit den Migräneanfällen traten zuweilen Anfälle von **exzessiver Polyurie** auf, die gleichfalls in erster Linie durch seelische Aufregungen oder geistige Ueberanstrengungen ausgelöst werden, während körperliche Anstrengung eher heilsam wirkt. Diese Anfälle setzen ganz plötzlich ein und klingen nach wenigen Tagen ab. Dabei steigt die Harnmenge über 8 Liter.

In der Folgezeit ist die Polyurie abgesehen von den genannten anfallsweisen Verschlimmerungen zurückgegangen, doch konnte er auch später noch des häufigen Harndrangs wegen keine Gesellschaften oder Theater besuchen.

Während einer Amöbenruhr, die er 1901 überstand, und die mit hohem, wochenlang anhaltendem Fieber von 38—40^0 einherging, war die Harnmenge normal, stieg aber in der Rekonvaleszenz wieder hoch an.

1912 erlitt er im Dienste eine Kohlenoxydvergiftung, wonach er eine Stunde später in seinem Dienstzimmer bewusstlos auf dem Boden liegend aufgefunden wurde. Danach traten sowohl die dauernden Kopfschmerzen als die Anfälle von Migräne und exzessiver Harnflut in verstärktem Masse auf, gleichzeitig auch häufiger Bewusstseinsstörungen (im Jahre 1913 z. B. nicht weniger als 548mal). 1914 klang diese Verschlimmerung ab. Jetzt treten diese Anfälle nur noch etwa 8mal im Jahre auf. Es besteht aber immer noch eine dauernde Polyurie von etwa 3 Litern.

Der besondere Wert dieser in vieler Hinsicht lehrreichen Krankengeschichte für die dieser Arbeit zugrunde liegende Anschauung von der zerebralen Bedingtheit der Wasserharnruhr liegt in folgenden Punkten:

1. in dem unmittelbaren Entstehen nach einer Kopfverletzung und der neuerlichen Verschlimmerung nach einer zweiten Kopfverletzung mit den sicheren Merkmalen eines Schädelbasisbruches und einer Hirnrindenschädigung,

2. in den gleichzeitig mit der Verschlimmerung der Wasserharnruhr auftretenden Erscheinungen von Migräne, von leichten Anfällen vom Charakter der Jackson'schen Epilepsie sowie von Zeichen geringer Hirnrindenschwäche der linken sensomotorischen Region und Beeinträchtigung der sympathischen Innervation in Form von Vasomotorenlähmung und Hemihidrosis,

3. in der anfallsweisen Steigerung der Polyurie während der Zustände von erhöhter Reizbarkeit des Nervensystems,

4. in dem vorübergehenden Auftreten hochgradiger Zuckerausscheidung und deren späterem völligen Verschwinden.

Alle diese Momente, die hier in seltener Ausgeprägtheit vereinigt sind, weisen deutlich auf die ausschlaggebende Rolle zerebraler Faktoren für die Pathogenese des Diabetes insipidus.

Da nach unsern früheren Ausführungen die Hypophyse für die Erklärung des Diabetes insipidus nicht in Frage kommt, bleibt nur noch eine Verletzung des bei Schädelbasisbrüchen am meisten exponierten Zwischenhirns als Ursache der Erkrankung übrig. In der Tat ist hierbei gerade die Zwischenhirnbasis besonders gefährdet, einmal, weil sie un-

mittelbar an der Schädelbasis, d. h. an der Stelle der Verletzung aufliegt, sodann, weil gerade an dieser Stelle das Gehirn eine gewisse Fixation dadurch erleidet, dass es mit der im knöchernen Türkensattel fest verankerten Hypophyse verbunden ist. Jede starke Erschütterung des Gehirns kann daher leicht zu einer Zerrung am Infundibulum, d. h. an der Zwischenhirnbasis, führen. Diese Tatsachen machen es begreiflich, dass gerade Schädelverletzungen, und unter diesen wiederum besonders die Basisbrüche so oft zu vorübergehender Polyurie wie auch zu dauerndem Diabetes insipidus führen.

Ebenso wie beim Diabetes insipidus infolge von Basistumoren oder basaler Meningitis finden wir auch bei diesen Fällen häufig Verletzungen der an der Zwischenhirnbasis liegenden Hirnnerven, namentlich solche des Chiasmas, das mitunter durchrissen wird (Redslob, Tuffier, Peretti, Lange, Nieden), und des Abduzens (Flatten, Peretti, Nieden).

Somit sprechen auch diese Fälle von traumatischem Diabetes insipidus bei Verletzungen der Schädelbasis für die pathogenetische Bedeutung der Zwischenhirnbasis.

VII. Theoretische Erörterungen über Wesen und Entstehung der Wasserharnruhr.

Wenn im folgenden der Versuch gemacht werden soll, auf Grund der mitgeteilten Tatsachen zu einer Erklärung des Wesens und der Entstehung der Wasserharnruhr zu gelangen, so sei zunächst nochmals an die eingangs gemachte Einschränkung erinnert, dass diese Untersuchungen keineswegs den Anspruch erheben, die Pathogenese des Diabetes insipidus auf eine endgültig gesicherte Grundlage zu stellen. Dennoch, glaube ich, besteht das Recht und sogar die Pflicht, neugewonnene Tatsachen nicht einfach ohne weitere Erklärungsversuche zu verzeichnen, sondern sie auch auf ihren Erkenntniswert für die Deutung des weiteren Zusammenhangs der beobachteten Erscheinungen zu prüfen und gedanklich zu verwerten, sei es auch nur zu dem Zwecke, um aus dem gewonnenen Ueberblick zu neuen Fragestellungen zu gelangen.

Von den beiden augenfälligsten Kennzeichen der Wasserharnruhr, der vermehrten Harnabsonderung und der Konzentrationseinschränkung, wird von dem einen Teil der Autoren (Forschbach und Weber, Finkelnburg, Grote) die erstere, von dem anderen (E. Meyer, Umber) die zweite als massgebend angesprochen.

Ein ähnliches Unvermögen, einen konzentrierten Harn abzusondern, wie beim Diabetes insipidus, finden wir nur noch bei der Schrumpfniere. Jedoch ist bei dieser nicht nur das Konzentrierungs-, sondern auch das Verdünnungsvermögen beeinträchtigt, so dass in schweren Fällen das spezifische Gewicht des Harns auf einen Mittelwert von etwa 1010 bis 1014 fixiert ist. Wenn man somit den Diabetes insipidus durch eine Konzentrationsunfähigkeit der Niere erklären will,

bedarf es noch einer weiteren Hilfshypothese, um zu erklären, warum die Konzentration des Harns bei der Wasserharnruhr so tief unter derjenigen liegt, welche bei der organisch bedingten Konzentrationsunfähigkeit der Niere beobachtet wird. Eine solche Hilfshypothese würde aber letzten Endes wieder auf einen Reiz führen, der eine vermehrte Wasserabsonderung durch die Niere, eine primäre Hydrurie, unterhält.

Gegen die Möglichkeit, die Ursache der Wasserharnruhr in einer Erkrankung der Niere zu suchen, spricht einmal der Umstand, dass noch niemals irgendwelche anatomisch-sichtbaren Veränderungen in den Nieren bei dieser Krankheit gefunden worden sind, sodann aber auch die Möglichkeit, diese Funktionsstörung wenigstens bis zu einem gewissen Grade vorübergehend aufzuheben a) durch Fieber, b) durch Narkose, c) durch Einspritzung eines Stoffes aus dem Hinterlappen der Hypophyse. Wenn die Störung somit nicht in der Niere selbst liegen kann, muss sie in einer übergeordneten Stelle liegen, welche die Nierenfunktion beeinflusst. Als solche kommt aber nur das Zentralnervensystem in Frage.

Wenn auch der direkte Nachweis sekretorischer Nerven für die Niere noch nicht geglückt ist, steht doch die Wirkung des Zentralnervensystems auf die Diurese auf gesicherter experimenteller Grundlage, seitdem Cl. Bernard den Nachweis der Polyurie mit oder ohne Zucker- oder Eiweissausscheidung nach Stich in den Boden des IV. Ventrikels erbracht, Eckard die Piqûre-Hydrurie genauer untersucht und Kahler eine länger dauernde Polyurie durch Reizung des Corpus restiforme erzeugt hat. Dass das verlängerte Mark nicht allein auf die Ausscheidung des Wassers, sondern auch auf die der festen Harnbestandteile einen Einfluss hat, lehrt der Nachweis der vermehrten Kochsalzausscheidung durch den „Salzstich" (E. Meyer und Jungmann) und der vermehrten Purinausscheidung durch den „Harnsäurestich" (Edgar Michaelis). Jedoch spielen Erkrankungen des verlängerten Markes in der Pathogenese der Wasserharnruhr, wie die Zusammenstellung von Kahler lehrt, keine bedeutende Rolle.

Anders das Zwischenhirn. Durch Reizung des Hypothalamus (Tuber cinereum) gelingt es, wie oben nachgewiesen worden ist, nicht allein im Tierversuch, eine starke Polyurie mit verminderter Harnkonzentration zu erzeugen, sondern auch die zahlreichen angeführten Fälle aus der menschlichen Pathologie weisen übereinstimmend auf ein hier befindliches, die Harnabsonderung regulierendes Zentrum hin. Reizung der Zwischenhirnbasis kann somit zu Diabetes insipidus mit vermehrter Wasserausscheidung und verminderter Konzentration führen. Und zwar tritt hierbei beides gleichzeitig ein, so dass die Frage, ob die Polyurie oder die Konzentrationshemmung das Primäre ist, von vornherein nur sekundäre Bedeutung besitzt.

Zur Entscheidung dieser Frage müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

1. Bei der Harnabsonderung muss man unterscheiden zwischen der **Wasserdiurese** und der **molaren Diurese**. Beide sind für gewöhnlich korrelativ miteinander verbunden, aber keineswegs durchgehend von einander abhängig. Sie verhalten sich zueinander vielmehr ähnlich wie Temperatur und Stoffwechsel, die für gewöhnlich (im Fieber) parallel miteinander ansteigen, aber unter gewissen Bedingungen, z. B. bei langdauerndem Fieber (Fr. Kraus, Loewy, Robin und Binet, v. Noorden), in der Rekonvaleszenz (Kraus) und beim anaphylaktischen Fieber (Rah. Hirsch, Leschke, Schott) ganz entgegengesetzt verlaufen können und also letzten Endes durchaus dualistisch aufzufassen sind (Leschke). Der Vergleich mit den Beziehungen zwischen Körpertemperatur und Stoffwechsel erhält überdies dadurch eine besondere Bedeutung, dass auch diese Funktionen ebenso wie die Diurese vom Zwischenhirn aus reguliert werden (Isenschmidt und Krehl, Grafe, Citron und Leschke).

Wasserdiurese und molare Diurese unterscheiden sich dadurch, dass die erstere zur Absonderung eines stark verdünnten Harns führt, dessen Konzentration ($\triangle = -0{,}16^{0}$) ebenso wie bei der Wasserharnruhr weit unter der des Blutes liegt, während bei der molaren Diurese die Konzentration des Harns höchstens bis zu der des Blutes absinkt ($\triangle = -0{,}56^{0}$) (E. Frey). Die Wasserdiurese lässt sich ebenso wie die Harnflut beim Diabetes insipidus hemmen durch Fieber, Narkose und Einspritzung von Hypophysenhinterlappenextrakt, während die molare Diurese unter diesen Bedingungen im Gegenteil gefördert wird. Ebenso führt Splanchnikusreizung zu einer Wasserdiurese, Entnervung der Niere dagegen zu einer molaren Diurese.

Auch Reizung des Nierenbeckens oder Ureters durch Entzündungen, Fremdkörper oder durch das bei einem Abflusshindernis gestaute Harnwasser führt zu einer Wasserdiurese mit vermehrter Harnmenge und verminderter Harnkonzentration, wie das beobachtet wird bei Kompression des Ureters (Steyrer, Pfaundler, Schwarz), bei Prostatahypertrophie, ferner bei Erkrankungen des Nierenbeckens (Pyelitis, Nierenstein, Nierenbeckentuberkulose, Polyurie claire).

2. Bei jeder Diurese muss man unterscheiden, ob das Wasser als **Reiz** wirkt oder als Material, als **Transportmittel**. Ohne Wasser ist überhaupt keine Molen- und Ionenverschiebung, also auch keine Diurese möglich. Aber während es bei der molaren Diurese nur als Transportmittel für die Molen dient, wirkt es bei der Wasserdiurese als der eigentliche Reiz für die Harnabsonderung in und ausserhalb der Niere.

Die Ansicht, dass das Wesen der Wasserharnruhr in einer primären Konzentrationsunfähigkeit, d. h. in einem Versagen der molaren Diurese begründet ist, sieht im Wasser nur das für die Absonderung der Molen

notwendige Transportmittel. Sie stösst dadurch von vornherein auf drei Schwierigkeiten, nämlich:

a) dass die Diurese bei der Wasserharnruhr keineswegs dem Typus der molaren, sondern durchaus dem der Wasserdiurese entspricht;
b) dass auch bei noch so weit gehender Einschränkung der Molenausscheidung (Tallqvist'sche Diät) immer eine erhebliche Wasserdiurese bestehen bleibt;
c) dass unter gewissen Bedingungen (Fieber, Narkose, Hypophysineinspritzung) die Niere sehr wohl konzentrieren kann.

Die entgegengesetzte Annahme besagt, dass das Wesen der Wasserharnruhr in einer primären Polyurie zu suchen sei, welche eine in Wirklichkeit garnicht vorhandene Konzentrationseinschränkung dadurch vortäusche, dass bei dauernder Wasserdiurese naturgemäss die Harnkonzentration immer weit unter der des Blutes liegen müsse. Diese Annahme bedarf keiner Hilfshypothese, denn tatsächlich verläuft ja die Harnabsonderung beim Diabetes insipidus vollkommen nach dem Typus der Wasserdiurese, und sie erklärt auch das Fortbestehen der Polyurie nach Einschränkung der Molenzufuhr sowie das Auftreten eines konzentrierten Harns im Fieber, in der Narkose und nach Hypophysininjektion, wobei eben das ursprünglich vorhandene Konzentrationsvermögen wieder zum Vorschein käme.

Die Schwierigkeiten, auf welche diese Annahme stösst, liegen darin, dass

a) die Harnabsonderung nach Salz- und Harnstoffzulagen nicht nach dem Typus der molaren Diurese verläuft, sondern gleichfalls nach dem der Wasserdiurese;
b) dass bei Entziehung der Wasserzufuhr im Durstversuch die Konzentration des Harns nicht über ein geringes Mass (spez. Gew. 1009—1010) ansteigt, dagegen eine Retention harnfähiger Stoffe im Blute unter Erhöhung der molaren Konzentration desselben und urämieartigen Vergiftungserscheinungen eintritt.

Bestände das Wesen der Wasserharnruhr lediglich in einer dauernden Wasserdiurese bei erhaltenem molaren Konzentrationsvermögen, so müsste das letztere in dem Augenblicke, in dem der diuretische Reiz des Wassers fortfällt und sogar eine abnorme Steigerung der molaren Blutkonzentration stattfindet, doch irgendwie in Erscheinung treten.

Zur Behebung dieser Schwierigkeit müssen wir auf einen dritten Punkt zurückgreifen, nämlich auf die **Bedeutung der extrarenalen Faktoren für die Harnabsonderung.**

3. Wenn man auch in letzter Zeit die Bedeutung der extrarenalen Faktoren für die Harnabsonderung in der klinischen Pathologie der

Nierenkrankheiten mehr und mehr erkannt hat, scheinen sie doch für die Beurteilung der Diurese bei gesunden Nieren und gesundem Kreislauf noch nicht die genügende Berücksichtigung zu finden. Dabei sei hier von den extrarenalen Faktoren, die auf Veränderungen der Triebkraft des Kreislaufs beruhen, ganz abgesehen. Es handelt sich an dieser Stelle vielmehr um die **gesamte Wasser- und Molenverschiebung** im Organismus überhaupt. Alles Leben beruht letzten Endes nur auf Wasser- und Molenverschiebung; ihr Aufhören bedeutet den Tod. In dieser Verschiebung spielen die Nieren zwar die Rolle eines osmotischen Regulators, der jedoch niemals autonom und unabhängig vom ganzen System arbeitet, sondern dessen Tätigkeit in jedem Augenblicke von dem jeweiligen Zustande des ganzen Systems, d. h. der jeweiligen Wasser- und Molenlage im Gesamtorganismus vorgeschrieben wird. Wenn auch die Wege, auf denen diese Befehlsgebung die Niere erreicht, noch nicht genügend bekannt sind, so ist doch an der Tatsache der Regulation des gesamten Wasser- und Molenhaushaltes durch ein Zentralorgan, welches in den verschiedenen Etappen des sympathischen Zentralapparates im verlängerten Mark und im Zwischenhirn lokalisiert ist, nicht zu zweifeln.

Es wäre somit völlig ungerechtfertigt, anzunehmen, dass die Nieren die osmotische Regulation des Blutes selbstständig derart besorgten, dass sie notwendigerweise jeden Stoff, der im Blute in erhöhter Konzentration vorhanden ist, automatisch ausschieden. Vielmehr regelt sich die Diurese stets nach dem gesamten Wasser- und Molenhaushalt. Ohne auf die hierüber vorliegende Literatur im einzelnen eingehen zu wollen, sei nur daran erinnert, dass z. B. im Hunger (ebenso wie bei manchen Infektionskrankheiten, namentlich bei Pneumonie) der Kochsalzgehalt des Blutes durchaus normal oder sogar erhöht sein kann, während die Niere wenig oder kein Kochsalz ausscheidet (Sollmann), auf die verschiedene Wirkung von diuretischen Mitteln (Potetzky) und von Wasser (Ruschhaupt) auf die Harnabsonderung beim kochsalzarmen Tier, auf die korrelative Hemmung der Nierentätigkeit während der Erregung anderer Drüsentätigkeit durch Pilokarpin (Asher und Bruck), sowie auf die diuresehemmende Wirkung gewisser Muskelarbeiten (Asher) im Gegensatz zur diuresefördernden Wirkung des Marschierens (Zuntz und Schumburg), die alle ohne Veränderung der molaren Blutkonzentration verlaufen.

Somit braucht es nicht verwunderlich zu sein, dass die Niere beim Diabetes insipidus selbst während des Durstversuches trotz der erheblichen Zunahme der molaren Blutkonzentration nicht mit einer molaren Diurese antwortet, sondern auch hierbei auf den Typus der Wasserdiurese eingestellt bleibt. Das Salz bewirkt bei dem dauernd auf eine krank-

haft gesteigerte Wasserdiurese eingestellten Wasserharnruhrkranken ebenso wenig eine Zunahme der molaren Konzentration wie beispielsweise das Thyreoidin, nach dessen Zufuhr der Stoffwechsel des Gesunden erheblich ansteigt, den Stoffwechsel des Basedowkranken zu erhöhen imstande ist.

Um eine greifbare Vorstellung für die Anpassung der Nierentätigkeit an die jeweilige Salz- und Molenlage des Gesamtorganismus unabhängig von der Blutkonzentration zu gewinnen, hat Asher die Hypothese aufgestellt, dass die Nierenzelle selbst sich wie andere Körperzellen in ihrem feineren Aufbau bei Veränderungen des Gesamtkörpers ändere. Von grösserer Bedeutung als diese vermutete Aenderung der Nierenzelle scheint mir jedoch die experimentell sichergestellte Regulation der Nierentätigkeit durch das Nervensystem zu sein. Und zwar kann diese sowohl die molare als auch die Wasserdiurese betreffen. Beide sind unter normalen Verhältnissen korrelativ miteinander verbunden (ähnlich wie Körperwärme und Stoffwechsel, sympathische und parasympathische Innervation), und zwar so, dass Förderung der Wasserdiurese und Hemmung der Salzdiurese einander meist entsprechen (und umgekehrt).

Wir können es uns darum sehr wohl vorstellen, dass **bei einer Erkrankung oder Funktionsstörung des Zwischenhirns die zentrale Regulation der Diurese in der Weise beeinflusst wird, dass eine dauernde Steigerung der Wasserdiurese bei gleichzeitiger korrelativer Hemmung der Molendiurese stattfindet. Beide zusammen machen das Wesen des Diabetes insipidus aus, sie gehören untrennlich zusammen, und die Frage nach der primären Bedeutung des einen oder des anderen Faktors wird dadurch gegenstandslos.**

Wenn ich bereits in früheren Arbeiten auf die **Analogie des Zwischenhirns mit der Grosshirnrinde** hingewiesen habe, so erfährt diese Ansicht hier eine neue Bestätigung. Ebenso wie die Funktion der Grosshirnrinde in der Regulation des Zusammenwirkens von Innervationsimpulsen für die willkürlich bewegbare Muskulatur, in der Koordination und Synergie von Bewegungen besteht, die erst die einzelnen Muskelkontraktionen zum sinnvollen Ganzen einer Handlung zusammenfügt, so reguliert das Zwischenhirn das Wechselspiel der Wärmebildung und Wärmeabgabe durch die Korrelation von Stoffwechsel, Vasomotoreninnervation und Körpertemperatur und ebenso auch die Koordination der Wasser- und Molenverschiebung. Auch hier ist der Nachdruck darauf zu legen, dass es sich nicht um die Innervation einzelner Teilvorgänge handelt, sondern um die Regulation, die Beherrschung, die Gewährleistung harmonischen Zusammenarbeitens von Stoffwechselvorgängen, die an sich getrennt, doch durch diese einheitliche zentrale Leitung miteinander im Sinne einer Korrelation, Koordination, Synergie

oder wie man es sonst ausdrücken will, unter normalen Verhältnissen wechselseitig miteinander verbunden sind, bei einer Störung dieser Regulation jedoch ganz getrennte Wege einschlagen können.

Diese Anschauung über Wesen und Entstehung der Wasserharnruhr scheint mir am ungezwungensten die Schwierigkeiten zu beseitigen, die sich der Annahme einer primären Konzentrationshemmung und der entgegengesetzten Ansicht einer primären Polyurie bei erhaltenem Konzentrationsvermögen in den Weg stellen. Sie erklärt sowohl den Charakter dieses Leidens als den einer Wasserdiurese, die auch nach möglichster Einschränkung der Molenausscheidung zurückbleibt, jedoch durch Narkose, Fieber und Hypophysininjektion gehemmt wird, als auch die Erhöhung der Harnkonzentration unter diesen Bedingungen, sowie ihr Ausbleiben beim Dursten trotz der Erhöhung der molaren Blutkonzentration, und führt beides auf eine einheitliche, mit der klinischen Pathologie des Diabetes insipidus übereinstimmende, extrarenale nervöse Ursache zurück, nämlich auf die **Störung der den gesamten Wasser- und Molenhaushalt beherrschenden regulativen Funktion des Zwischenhirns.**

VIII. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die wesentlichen Kennzeichen der Diurese beim Diabetes insipidus bestehen in der krankhaften Steigerung der Wasserausscheidung bei gleichzeitiger Hemmung der normalen Konzentrationsfähigkeit der Niere. Diese Hemmung geht in den verschiedenen Fällen verschieden weit, ist jedenfalls keine absolute. Sie äussert sich in folgender Weise:

a) Zulagen von Kochsalz und Harnstoff werden zwar quantitativ in der gleichen Zeit ausgeschieden wie beim Gesunden, jedoch geschieht dies im Gegensatz sowohl zum Gesunden wie zu anderen Formen der Polyurie (nervöse Polydipsie, Rekonvaleszentenpolyurie) nicht durch eine Erhöhung der Konzentration, sondern durch eine gesteigerte Harnflut. Allerdings tritt hierbei eine mässiggradige Erhöhung in der Konzentration des zugelegten Stoffes auf, jedoch bleibt die Gesamtkonzentration des Harns nahezu unverändert.

b) Beim Diabetes insipidus besteht weder eine Tachyurie noch eine Bradyurie. Die Wasserausscheidung ist vielmehr in weitgehendem Masse abhängig von der Menge der auszuscheidenden Salze. Wasserzulagen werden unter gleichen Bedingungen genau so rasch ausgeschieden wie beim Gesunden.

c) Körperfremde Stoffe (Jodkali, Milchzucker, Ferrozyannatrium) werden quantitativ ebenso rasch ausgeschieden wie beim Gesunden. Jedoch geschieht dies in einer sehr viel geringeren Konzentration, entsprechend der vom Diabetiker benötigten grossen Wassermenge.

d) Beim Durstversuch tritt die Konzentrationsunfähigkeit am klarsten zutage. Während beim Normalen hierbei ein spezifisches Gewicht von über 1030 erreicht wird, kommt der Wasserharnruhrkranke selten über 1010 hinaus. Da er infolgedessen die harnfähigen Stoffe nicht ausscheiden kann, werden dieselben im Blute retiniert. Es kommt dadurch sehr rasch zu den Erscheinungen der Urämie, die sich klinisch in quälendem Durst, Kopfschmerzen, Benommenheit, Unruhe, Pulsbeschleunigung, Atembescheunigung, Hitzegefühl und Parästhesien äussern, bei der chemischen Untersuchung des Blutes durch die Erhöhung der Trockensubstanz, der Gefrierpunktsdepression, der Salz- und Harnstoffkonzentration kennzeichnet.

2. Die Polydipsie beim Diabetes insipidus beruht ebenso wie die normale Durstempfindung auf dem Reize der in ihrer Konzentration erhöhten Salze auf die Hirnrinde. Intravenöse Einspritzung konzentrierter Salzlösungen führt auch nach Lähmung der Geschmacksnerven zu augenblicklich auftretender Durstempfindung.

3. Die Hemmung der Konzentrationsfähigkeit beim Diabetes insipidus hat nicht den Charakter einer organischen Funktionsunfähigkeit, sondern den einer funktionellen Hemmung. Unter zwei Bedingungen ist eine Steigerung der Konzentration möglich, einmal unter dem Einfluss des Fiebers, sodann durch Einspritzung von Hypophysenhinterlappenextrakt.

4. Beim Fieber tritt eine weitgehende Steigerung der Harnkonzentration unter Verminderung der Harnmenge, namentlich in den ersten Tagen auf. Bei längerem Bestande des Fiebers lässt sie nach. Die Höhe der normalen Konzentrationsfähigkeit wird dabei jedoch nicht erreicht.

5. Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt führt zu einer vorübergehenden Steigerung der Harnkonzentration, die nach 1 bis 2 Stunden einsetzt und bereits wenige Stunden später wieder abklingt. Durch Steigerung der Menge lässt sich jedoch die Konzentration nicht über ein gewisses Niveau (von etwa 1016 spez. Gew.) erhöhen, so dass auch hierdurch die normale Höchstkonzentration niemals auch nur annähernd erreicht werden kann.

Verabreichung von Hypophysenhinterlappensubstanz per os hat keinen Einfluss auf die Harnkonzentration, ebenso wenig die Verfütterung oder selbst Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakt.

6. Aus dem Hypophysenhinterlappen kann man durch fraktionierte Fällung ein einheitliches, kristallisierendes Polypeptid gewinnen („Fraktion II“), das der Träger dieser harnkonzentrierenden Wirkung ist. Und zwar tritt diese Wirkung beim Gesunden ebenso wie beim Wasserharnruhrkranken wie bei der Rekonvaleszenzpolyurie zutage. Bei organisch bedingter Konzentrationsstörung infolge eines Nierenleidens lässt sich eine Steigerung der Harnkonzentration jedoch nicht erreichen.

Durch Kombination mit Adrenalin lässt sich die harnkonzentrierende Wirkung des Hinterlappenextraktes nicht steigern. Histamin hat keine Wirkung auf die Diurese.

7. Die Wirkung dieser Substanz (Fraktion II) auf den Blutdruck besteht in einer anfänglich geringen Erhöhung und späterem Absinken desselben, wobei die Pulsfrequenz entsprechend anfangs beschleunigt und sodann verlangsamt ist. In vielen Fällen kommt es zu starker Sinusarhythmie, zuweilen zu Sinusblock und Extrasystolie. Ein Einfluss auf den Stoffwechsel besteht nicht.

8. Die physiologischen Wirkungen der verschiedenen Substanzen aus dem Hypophysenhinterlappen gehen nicht miteinander parallel. Die Wirkung auf die Atmung kommt Fraktion II und III zu, die auf den Blutdruck Fraktion I, am stärksten Fraktion II und III, die auf den Uterus Fraktion II—IV, am stärksten Fraktion III, die auf die Harnabsonderung Fraktion II.

9. Gegen die hypophysäre Theorie der **Pathogenese** des Diabetes insipidus sprechen trotz des Nachweises einer harnkonzentrierenden Substanz im Hypophysenhinterlappen und des häufigen Auftretens von Diabetes insipidus bei Hypophysengeschwülsten folgende Tatsachen:

a) Exstirpation der gesamten Hypophyse oder eines ihrer Lappen beim Tiere führt, sofern eine Berührung der Zwischenhirnbasis vermieden wird, nicht zu dauernder oder selbst vorübergehender Polyurie. Vielmehr treten nach isolierter Entfernung des Hinterlappens überhaupt keine Ausfallserscheinungen, nach solcher des Vorderlappens Kachexie ein.

b) Zerstörung oder Atrophie der gesamten Hypophyse oder eines ihrer Lappen beim Menschen (durch Geschwülste, Syphilis, Tuberkulose, Zystizerken oder Entzündungen) oder Verlegung des Infundibulums führt gleichfalls nicht zu Diabetes insipidus. Vielmehr tritt als Ausfallserscheinung nach Zerstörung oder Atrophie des Vorderlappens das charakteristische Krankheitsbild der hypophysären Kachexie ein, bestehend in fortschreitender Entkräftung, Abmagerung, vorzeitigem raschen Altern, Apathie bis zum Koma, sekundäre Anämie und Erlöschen der Funktionen der Geschlechtsorgane.

Isolierte Zerstörung des Hinterlappens dagegen hat keine Ausfallserscheinungen zur Folge, ebensowenig Verlegung des Infundibulum.

Der **Diabetes insipidus ist daher keine durch das Fehlen der Hypophyse bedingte Ausfallserscheinung.**

10. Für die Bedeutung des Zwischenhirns, und zwar seines basalen Teils (Tuber cinereum bzw. Infundibulum) für die Pathogenese des Diabetes insipidus sprechen folgende Tatsachen:

a) Durch Einstich in die Zwischenhirnbasis am Tuber cinereum dicht hinter dem Infundibulum kann man eine starke Polyurie er-

zeugen, die mit einer Verminderung in der Konzentration der festen Harnbestandteile einhergeht.

Das Vorhandensein eines die Diurese beeinflussenden Zentrums im Zwischenhirn steht im Einklang mit der phylogenetischen Bedeutung des Hypothalamus (Archithalamus) als der ursprünglich höchstgelegenen Zentralstation des Gehirns, mit seinem anatomischen Bau und seiner physiologischen Funktion. Auf das Vorhandensein eines **das gesamte sympathische Nervensystem beherrschenden Regulationsmechanismus** an dieser Stelle, der in Analogie steht zu der Regulation der motorischen Innervation durch die Hirnrinde, deutet der Nachweis hier befindlicher Zentren für die sympathische Innervation der Augen, für die Regulation der normalen Körperwärme und des Fiebers und für den Kohlehydrat- und Eiweissstoffwechsel, ferner die bei den Tierversuchen gemachte Beobachtung der starken elektiven Adrenalinempfindlichkeit der Zwischenhirnbasis.

Dass auch die nach Reizung des Tuber cinereum bzw. Infundibulums auftretende Polyurie durch das sympathische Nervensystem vermittelt wird, wird ausserdem wahrscheinlich gemacht durch den bereits von Eckard nachgewiesenen Einfluss sympathischer Nervenbahnen auf die Diurese (Hydrurie nach Piqûre und Splanchnikusreizung).

b) Unter den Erkrankungen der Hypophyse führen gerade diejenigen, die auf die Zwischenhirnbasis übergreifen, zu Diabetes insipidus.

Ausserdem liegen jedoch bereits eine grosse Zahl von klinisch beobachteten und pathologisch-anatomisch verifizierten Fällen vor, in denen bei Diabetes insipidus eine ausschliessliche Affektion der Zwischenhirnbasis bzw. ihrer nächsten Umgebung unter Intaktbleiben der Hypophyse vorlag. Und zwar sind solche Fälle beobachtet worden: 1. bei Schussverletzung, 2. bei Basistumoren, 3. bei Erweichungsherden im Zwischenhirn, 4. bei basalen Gummen bzw. syphilitischer Basilarmeningitis, 5. bei Infundibulartuberkeln, 6. bei Zirbeldrüsengeschwülsten, 7. bei apoplektischen Insulten des Zwischenhirns, 8. bei Hydrocephalus internus.

Auch das Vorkommen von Polyurie bei Migräne und bei Epilepsie während des Anfalles spricht zugunsten eines zerebralen Einflusses auf die Diurese.

Ebenso wird das häufige Auftreten von Diabetes insipidus unmittelbar nach Schädelbasisfrakturen dadurch erklärlich, dass gerade die Zwischenhirnbasis hierbei der am meisten betroffene Hirnteil ist, wie auch das gleichzeitige Betroffenwerden des Chiasmas und der basalen Hirnnerven zeigt.

Alle diese Tatsachen sprechen dafür, dass dem **basalen (infundibularen) Teil des Zwischenhirns eine wichtige Rolle für die Pathogenese des Diabetes insipidus zukommt.**

11. Die Diurese beim Diabetes insipidus verläuft durchaus nach dem Typus der **Wasserdiurese**. Wie diese wird sie durch Fieber, Narkose und Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt gehemmt, während die molare Diurese unter diesen Bedingungen gefördert wird.

Ebenso führt Splanchnikusreizung sowie Reizung des Nierenbeckens oder der ableitenden Harnwege zu einer Wasserdiurese, Entnervung der Niere dagegen zu einer molaren Diurese.

12. Ebenso wie bei der Wasserdiurese ist bei der Wasserharnruhr das Wasser in erster Linie nicht Transportmittel für die Molen, sondern der eigentliche **Reiz** für die Harnflut.

13. Die Ansicht, die das **Wesen des Diabetes insipidus** in einem Versagen der molaren Konzentrationsfähigkeit der Niere sucht, sieht im Wasser nur das Transportmittel für die Molen. Ihr widersprechen folgende Tatsachen:

a) Die Diurese bei der Wasserharnruhr entspricht nicht dem Typus der molaren, sondern dem der Wasserdiurese.

b) Auch bei noch so weitgehender Einschränkung der Molenzufuhr bleibt eine erhebliche Wasserdiurese übrig.

c) Unter den sub 11. genannten Bedingungen kann die Niere des Wasserharnruhrkranken sehr wohl konzentrieren.

Zudem bedarf diese Ansicht einer Hilfshypothese, um zu erklären, warum die Konzentrationsfähigkeit beim Diabetes insipidus so weit unter der organisch bedingten Konzentrationsunfähigkeit bei der Schrumpfniere liegt, führt also letzten Endes wieder auf die Annahme eines polyurisch wirkenden Reizes.

14. Der entgegengesetzten Ansicht, die das Wesen der Wasserharnruhr in einer primären Polyurie bei vorhandenem Konzentrationsvermögen sieht, die eine Konzentrationsunfähigkeit nur vortäuscht, widersprechen folgende Tatsachen:

a) Die Harnabsonderung nach Molenzulagen beim Diabetes insipidus verläuft nicht nach dem Typus der molaren, sondern nach dem der Wasserdiurese.

b) Beim Durstversuch steigt die Harnkonzentration nicht über ein bescheidenes Mass hinan, dagegen tritt eine Retention harnfähiger Stoffe im Blut unter urämieartigen Erscheinungen ein.

15. Daher reicht keine dieser beiden Annahmen aus, um die Eigentümlichkeiten der Diurese beim Diabetes insipidus zu erklären. Hierzu müssen vielmehr extrarenale Faktoren herangezogen werden, deren wichtigster, experimentell und klinisch sichergestellter die Beeinflussung der gesamten Wasser- und Molenverschiebung im Organismus durch nervöse Zentralapparate ist.

Die Niere reguliert die osmotische Konzentration des Körpers nicht selbständig in der Weise, dass sie automatisch jeden in erhöhter Kon-

zentration im Blute vorhandenen Stoff ausscheidet, sondern die Diurese regelt sich stets nach dem gesamten Wasser- und Molenhaushalt und unterliegt dem Einfluss des Nervensystems.

16. Der Organismus des Wasserharnruhrkranken (nicht nur seine Niere) ist dauernd auf eine krankhaft gesteigerte Wasserdiurese eingestellt, derart, dass nur das Wasser (nicht die Molen) als Reiz zur Harnabsonderung wirkt. Selbst eine Erhöhung der molaren Blutkonzentration beim Durstversuch vermag ihn nicht umzustimmen und eine molare Diurese zu erzeugen.

17. Erkrankung oder Funktionsstörung des Zwischenhirns (Tuber cinereum) beeinflusst die zentrale Regulation der gesamten Wasser- und Molenverschiebung im Körper in der Weise, dass eine dauernde abnorme **Steigerung der Wasserdiurese** bei gleichzeitiger korrelativer **Hemmung der Molendiurese** stattfindet. **Beide zusammen machen das Wesen des Diabetes insipidus aus**, der dadurch auf eine einheitliche, mit der klinischen Pathologie und dem Experiment übereinstimmende Ursache zurückgeführt wird, nämlich auf die **Störung der regulativen Funktion des Zwischenhirns.**

Literaturverzeichnis.

1) Angelini, Società Lancisiana di Roma. Dec. 1889. — 2) Asher, Die Lehre von der Harnabsonderung. Biophysik. Zentralbl. 1906. Bd. 2. — 3) Asher und Bruck, Ueber den Zusammenhang zwischen Diurese und Organtätigkeit. Zeitschr. f. Biol. 1904. Bd. 47. — 4) Aschner, Ueber die Funktion der Hypophyse. Pflüger's Arch. 1912. Bd. 146. — 5) Derselbe, Ueber das Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 28. — 6) Bab, Die Hypophyse als Regulator der Diurese. Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 50. — 7) Bartels, Ueber Plattengeschwülste der Hypophysengegend. Zeitschr. f. Augenheilkunde. 1906. Bd. 16. — 8) Bechterew, Der Einfluss der Hirnrinde auf die Tränen-, Schweiss- und Harnabsonderung. Arch. f. Physiol. 1905. S. 297. — 9) Behr, Ueber traumatische hypophysäre Dystrophia adiposa. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1917. Bd. 58. S. 10. — 10) Benario, Zur Pathologie und Therapie des Diab. insip. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1768. — 11) Benda, Pathologische Anatomie der Hypophyse. In Flatau, Jacobsohn und Minor, Handb. d. path. Anatomie d. Nervensystems. 1904. — 12) Berblinger, Verhandl. d. deutschen pathol. Ges. 1913. Bd. 16; 1914. Bd. 17. (Diskussion.) — 13) Berelli, Diab. insip. with tuberculosis of the pituitary gland. Brit. med. journ. 1913. p. 1750. — 14) Berger, Ein Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Sektionsbefund. Zeitschrift f. klin. Med. 1904. Bd. 54. S. 448. — 15) Bernard, Claude, Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris 1858. I. p. 398. Vorles. über Diabetes, übers. Berlin 1878. — 16) Bernstein, Siegmund, Gaswechseluntersuchungen bei einem Falle von Hypophysengangstumor. Zeitschr. f. d. gesamte exper. Med. 1914. 1. Bd. S. 105. — 17) Biedl, Innere Sekretion. 1916. 3. Aufl. — 18) Bochi und Goggi, Gaz. degli Ospidali. 1897. Bd. 18. S. 97. — 19) Bouveret, Revue de Méd. 1895. — 20) Brecht, in Graefe-Saemisch, Handb. d. Augenheilk. Bd. 5. 1. Aufl. S. 938. — 21) Buttersack, Zur Lehre von den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems nebst Bemerkungen über Polyurie und Polydipsie. Arch. f.

Psych. 1886. Bd. 17. S. 603. — 22) Cagnetto, Anatomische Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysentumoren. Virchow's Arch. 1904. Bd. 176; 1907. Bd. 187. — 23) Camus et Roussy, Hypophysectomie et Polyuries expériment. Compt. rend. Soc. biol. 1913. T. 75. p. 483 u. 628. — 24) Citron und Leschke, Ueber den Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns auf das infektiöse und nichtinfektiöse Fieber. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1913. Bd. 14. — 24a) Cullen, W., Anfangsgründe der praktischen Arzneikunst. Uebers. Leipzig 1789. S. 566. — 25) Cushing, The pituitary body and its disorders. Philadelphia 1912. Concerning diab. ins. and the polyurias of hypophyseal origin. Boston med. and surg. Journ. 1913. Vol. 168. p. 901. — 26) David, Ueber die Komplikation von Diab. insip. usw. Diss. Bonn 1889. — 27) Delille, L'hypophyse et la médication hypophysaire. Paris. Steinheil 1909. Thèse de Paris. — 28) Dickinson, Disease of the kidney and urinary derangement. London 1875. — 23) Dreschfeld, Zentralbl. f. Augenheilk. 1880. S. 34. — 30) Ebstein, Beiträge zur Lehre vom Diab. insip. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1873. S. 344; 1909. Bd. 95. S. 1. — 31) Eckard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie. 1869—1872. Bd. 4—6. — 32) Derselbe, Zur Bedeutung der vom 4. Ventrikel aus erzeugbaren Hydrurien. Zeitschr. f. Biol. 1903. Bd. 44. S. 1903. — 32) Edinger, Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane. 1911. 8. Aufl. Bd. 1; 1908. 7. Aufl. Bd. 2. — 33) Eisner, Ueber die Beziehungen des Diab. insip. zur Hypophyse. Therap. d. Gegenw. Aug. 1916. — 34) Engel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67. S. 112. — 35) Engelmann, Diss. Göttingen 1899—1900. — 36) Erdheim, Mammakarzinom mit Polyurie hypophysären Ursprungs. Wiener klin. Wochenschrift. 1914. S. 867. — 37) Erdheim und Goetzl, Hypophysengangsgeschwulst. Zeitschr. f. Heilk. 1905. — 38) Facio, Il Morgagni. Sept. 1879. — 39) Fahr, Zur hypophysären Kachexie. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 8. — 40) Falta, Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1912. — 41) Farini, Diabete insipido ed opoterapia ipofisaria. Gaz. degli Ospidale. 1913. Vol. 34. p. 1135. — 42) Farini ed Ceccaroni, Pressione arteriosa e diurese nella terapia ipofisaria. Clin. med. ital. 1913. Vol. 52. p. 497. — 43) Finkelnburg, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 91. S. 345. — 44) Derselbe, Seltener Tumor der Hypophysengegend mit Diabetes insipidus. Sitzungsber. d. niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. 1910. — 45) Fischer, Bernh., Hypophyse, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden 1912. — 46) Fleckseder, Ueber die Bedingungen der hypophysären Polyurie beim Menschen. Wiener med. Wochenschr. 1916. S. 1007. — 47) Foerster, Handb. von Graefe-Saemisch. 1. Aufl. Bd. 7. — 48) Forschbach und Weber, Beobachtungen über Harn- und Salzausscheidung im Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. 1912. Bd. 73. S. 221. — 49) Fournier, Notes sur certains cas curieux de boulimie et de polydipsie d'origine syphilitique. Gaz. des Hôp. de Paris. 1871. Nr. 109. — 50) Fraenkel, Eugen, Verhandl. d. path. Ges. 1914. Bd. 17. Diskussion. — 51) Derselbe, Präparate von hypophysärer Kachexie. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 1369. — 52) Frank, Joh. Peter, De curandis hominum morbis epithome. Mannheim 1794. Bd. 5. T. 1. S. 40. § 479. — 53) Frank, E., Ueber Beziehungen der Hypophyse zum Diabetes insipidus. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 393. — 54) v. Frankl-Hochwart, Die Diagnostik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie. 16. Internat. Kongr. Budapest 1909. — 55) Frey, E., Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Arch. 1906. Bd. 112. S. 71. — 56) Derselbe, Die osmotische Arbeit der Niere. Med. Klinik. 1907. Nr. 40—42. — 57) Frey, W. und Kumpiess, K., Die Beeinflussung der Harnausscheidung beim Menschen durch Pituglandol. Zeitschr. f. exper. Med. 1914. Bd. 2. S. 380. — 58) Fröhlich, Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wiener klin. Rundschau. 1901; Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 1. — 59) Fuchs, Wiener klin. Wochenschr. 1905. S. 336. — 60) Fühner,

Ueber die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Deutsche med. Wochenschrift. 1913. Nr. 11. — 61) Derselbe, Pharmakologische Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Hypophyse. Zeitschr. f. d. gesamte experiment. Med. 1913. Bd. 1. H. 5. — 62) Derselbe, Die Hypophyse und ihre wirksamen Bestandteile. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 6. — 63) Futcher, Diab. ins. with a report of 5 cases. John Hopkins Hosp. Reports. 1902. Vol. 10. p. 197. — 64) Ganderer, Zur Kasuistik der Zirbeldrüsentumoren. Diss. Giessen 1889. — 65) Garnier et Schulmann, Action de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse sur la sécrétion urinaire. Compt. rend. soc. biol. 1914. T. 77. p. 335 et 338. — 66) Gerhard, Der Diab. ins. Nothnagel, spez. Path. u. Therap. Wien 1899. Bd. 7. T. 1. — 67) Gibson, Edinburgh medical Journ. Dec. 1899. — 68) v. Gierke, Hypophysis und Epiphysis bei Diabetes insipidus. Verhandl. d. path. Ges. 1914. Bd. 17. S. 200. — 69) Gley, Les sécrétions internes. Paris 1914. — 70) Goldzieher, Ueber Sektionsbefunde bei Diabetes insipidus. Verhandl. d. path. Ges. 1913. Bd. 16. S. 281; 1914. Bd. 17. Diskussion. — 71) Graul, Ueber einen mit Hypophysin Höchst erfolgreich behandelten Fall von Diabetes insipidus. Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 1095. — 72) Grote, Ueber die Funktion der Niere bei Diabetes insipidus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 122. S. 223. — 73) Grundmann, Diabetes insipidus. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 31. — 74) Hagenbach, Jahrb. f. Kinderheilk. 1882. Bd. 19. S. 214. — 75) v. Hansemann, Akromegalie. Berliner klin. Wochenschr. 1897. Nr. 20. — 76) Hardrat, Kasuistischer Beitrag zur Lehre vom Diabetes insipidus bei Syphilis des Zentralnervensystems. Diss. Berlin 1913. — 77) Harris and Graham, A case of pituitary tumor and sellar decompression. Lancet. 1913. Vol. 2. p. 1251. — 78) Haushalter et Lucien, Polyurie simple et tuberculeuse de l'Hypophyse. Revue neurol. 1908. T. 16. F. 1. — 79) Hegler, Untertemperatur bei Hypophysenerkrankung. Festschr. d. Eppendorfer Krankenhause zur Feier seines 25jähr. Bestehens. Hamburg 1914. — 80) Heidkamp, Beitrag zur Tuberkulose der Hypophyse. Deutsches Arch. 1912. Bd. 210. S. 445. — 81) Heinicke, Arch. f. Psych. 1913. Bd. 51. S. 688. — 82) Herring, Further observations upon the comparative anatomy and physiology of the pituitary body. Quart. Journ. of exp. phys. 1913. Vol. 6. p. 1. — 83) Derselbe, The origin of the active material of the posterior lobe of the pituitary body. Ibidem. 1914. Vol. 8. p. 245 and 267. — 84) Hijmans, van den Bergh und van Hasselt, Tumor glandulae pinealis. Nederland. Tijdschr. f. Geneesk. 1913. I. ref. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 2140. — 85) Hirsch, O., Die operative Behandlung von Hypophysistumoren nach endonasalen Methoden. Arch. f. Laryngologie. 1912. Bd. 26. S. 529. — 86) Homén, Neurol. Zentralbl. 1898. S. 928. — 87) Hoppe-Seyler, Ueber die Beziehungen des Diabetes insipidus zur Hypophyse, und seine Behandlung mit Hypophysenextrakt. Münchener med. Wochenschr. 1915. S. 1633. — 88) Horsley, Functional nervous disorders due to the loss of the thyreoid gland and pituit. body. Brit. med. journ. 1906. Vol. 1. p. 323. and Vol. 2. p. 411. — 89) v. Hoesslin, Diabetes insipidus infolge von Gehirnleiden. Arch. f. klin. Med. 1885. Bd. 37. S. 500. — 90) Hoskins, The interrelation of the organs of internal secretion. Journ. of the amer. med. assoc. März 1911. Vol. 141. p. 2284. — 91) Hunin, zit. nach Lucien et Parisot, Revue neurol. 1909. T. 17. p. 976. — 92) Jewett, Hypophyseal disease as related to diabetes insipidus. Medic. record. 1914. Vol. 1. p. 242. — 93) Jungmann, Die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 32. — 93a) Derselbe und Erich Meyer, Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Arch. f. exp. Path. 1914. Bd. 73. — 94) Kahler, Ueber traumatische Polyurie. Prager med. Wochenschr. 1885. Nr. 51. — 94a) Derselbe, Die dauernde Polyurie als zerebrales Herdsymptom. Zeitschr. f. Heilk. Prag 1886. Bd. 7. S. 105. — 95) Karplus und Kreidl, Pflüger's Arch. 1909. Bd. 129.

S. 138. 1910. Bd. 135. S. 401 und 1911. Bd. 144. S. 109. Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik. 1912. Bd. 2. S. 291. — 96) Kassal, Orvosok Lapja. 1911. Nr. 12 — 97) Kleeblatt, Traumatischer Diabetes insipidus. Med. Klin. 1915. Nr. 33. — 98) Knoblauch, Klinik und Atlas der chronischen Krankheiten des Zentralnervensystems. Berlin 1909, Springer. — 99) Koenigshofer und Weil, Ophthalmol. Klinik. 1898. Nr. 10. — 100) Kollarits, Hypophysistumoren ohne Akromegalie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1905. Bd. 28. S. 88. — 101) v. Konschegg und Schuster, Ueber die Beeinflussung der Diurese durch Hypophysenextrakt. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 1091. — 102) Kraemer, C., Zur Behandlung des Diabetes insipidus mit Hypophysenpräparaten. Münchener med. Wochenschr. 1917. Nr. 24. — 103) Kraus, Friedrich, Ein Beitrag zur Symptomatologie des Diabetes insipidus. Prager Zeitschr. f. Heilk. 1887. Bd. 8. S. 431. — 104) Kruse, Inauguraldissertation. Marburg, 1894. — 105) Kufs, Beitrag zur Syphilis des Gehirns und der Hypophysis. Arch. f. Psysch. 1905. Bd. 39. S. 134. — 106) Derselbe, Ueber einen Fall basaler Zystizerkusmeningitis der Hypophysis und schwerer depressiver Psychose. Zeitschr. f. Neurol. und Psych. 1915. Bd. 30. S. 286. — 107) Kupferberg, Deutsches Jahrb. f. Nervenheilk. 1893. Bd. 4. — 108) Laignel-Lavastine, Obésité par sarcome juxta-hypophysaire. Semaine médicale. 1914. Nr. 82. — 109) Lauber, Zeitschr. f. Augenheilk. 1910. Bd. 23. S. 77. — 110) Leber, in Graefe-Saemisch, Handb. f. Augenheilk. Bd. 5. S. 769. 1. Aufl. — 111) Lereboulet und Faure-Beaulieu, Les effets des injections souscutanèes d'extrait hypophysaire. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris. 1914. T. 30. p. 517. et 1914. T. 20. p. 3. — 112) Leudet, Diabetes insipidus. Clin. d. hôp. de Rouen. 1874. p. 322. — 113) Leschke, E., Ueber den Einfluss des Zwischenhirns auf die Wärmeregulation. Zeitschr. f. exper. Path. 1913. S. 14. u. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1913. — 114) Derselbe, Ueberempfindlichkeit, Fieber und Stoffwechsel. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. 1914. Bd. 3. S. 11. — 115) Derselbe und E. Schneider, Ueber den Einfluss des Zwischenhirns auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. exper. Path. 1917. Bd. 19. H. 1. — 116) Lucien et Parisot, Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré. Revue neurol. 1909. T. 17. p. 976. — 117) Madelung, Ueber Verletzungen der Hypophyse. Zentralbl. f. Chir. 1904. Bd. 31. Nr. 27. Beilage, S. 29. — 118) Magnus und Schäfer, The action of pituitary extracts upon the kidney. Journ. of physiol. 1901—1902. Vol. 27. p. 9. — 119) Marañon, Lesiones della Hipofisis en un casa de obesidad a hypoplasia genital. Bol. soc. espan. de Biol. 1911. Nr. 6. — 120) Marinesco, Compt. rend. Soc. biol. 22. Juni 1895. — 121) Massot, Lyon médical. 1872. — 122) Merkel, Zur Pathologie der Hypophyse. Verh. d. path. Ges. 1914. Bd. 17. S. 193. — 123) v. Meyenburg, Diabetes insipidus und Hypophyse. Beitr. z. path. Anatomie. 1916. Bd. 61. S. 550. — 124) Meyer, Erich, Diabetes insipidus. Deutsche Klinik am Eingang d. 20. Jahrh. 1911. Bd. 13. Samml. zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. Verdauungskrankh. 1913. Bd. 5. — 125) Michaelis, Edgar, Ueber den Harnsäurestich. Zeitschr. f. exper. Path. 1913. Bd. 14. — 126) del Monte, Movimento 1869 und Osservazioni e note cliniche. 1871. — 127) Monteverdi und Torrachi, Neurol. Zentralbl. 1899. Bd. 17. S. 122. — 128) Moore, British med. Journ. 1881. p. 108. — 129) Motzfeld, Hypophyse und Diurese. Norsk Magaz. f. Laegevidensk. 1915. Nr. 11. ref. Münchener med. Wochenschr. 1916. S. 467. — 130) Neufeld, Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 64. — 131) Nonne, Syphilis und Nervensystem. 1915. 1. Aufl. — 132) Derselbe, Nachtrag weiterer Kasuistik seit Anfang 1914. Deutsche Zeitschr. f. Nerv. 1916. Bd. 35. S. 1. — 133) Nieden, Arch. f. Aug. Bd. 12. S. 30. — 134) Oppenheim, Ueber einen Fall von gummöser Erkrankung des Chiasma n. opt. Virch. Arch. 1886. Bd. 104. S. 306. — 135) Derselbe, Die syphilitischen Erkrankungen des Gehirns. In Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1896. Bd. 9. —

136) Derselbe, Ueber Vortäuschung von Tabes und Paralyse durch Hypophysistumor (Pseudotabes pituitaria). Zeitschr. f. Neur. und Psych. 1914. Bd. 25. S. 527. — 137) Pagnietz et Bergé, Injection d'extrait hypophysaire dans le diabète insipide. Soc. méd. d. hôpit. d. Paris. 1914. T. 3. p. 3. — 138) Pal, Gefässwirkung der Hypophysenextrakte. Wiener med. Wochenschr. 1909. Nr. 3. — 139) Pappenheimer, Ueber Geschwülste des Corpus pineale. Virchow's Arch. 1910. Bd. 200. S. 122. — 140) Paracelsus, Theophrastus Bombastus. De morbo gallico. 1578. S. 195. — 141) Parodi, Sul tumori della regione infundibulare del cervello. Lo Sperimentale. 1912. Bd. 66. S. 195. — 142) Paulesco, Recherches sur la physiologie de l'hypophyse. Journ. de physiol. 1905. T. 9. p. 441. — 143) Peretti, Festschr. zur Feier d. 50jähr. Jubil. d. Ver. d. Arzte d. Reg.-Bez. Düsseldorf. 1894. S. 267. — 244) Pfaundler, Ueber die durch Stauung im Ureter zustandekommende Veränderung der Harnsekretion. Hofmeister's Beiträge. 1902. Bd. 2. — 145) Pflüger, Revue générale d'opht. 1892. S. 295. — 146) Pick, L., Ueber Dystrophia adiposo-genitalis im Hypophysengebiet. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 42—45. — 147) Pototzky, Ueber den Einfluss einiger Diuretika auf die Kochsalzausscheidung, insbesondere beim kochsalzarmen Tier. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 91. S. 584. — 148) Rath, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Diss. Göttingen 1888 u. Arch. f. Ophthalm. 1888. Bd. 34. S. 81. — 149) Redslob, Traumatischer Diabetes insipidus. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1905. — 150) Ribbert, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 91. S. 345 und: Geschwulstlehre. 1914. 2. Aufl. — 151) Römer, Carl, Die Beziehungen zwischen der Funktion der Hypophysis cerebri und dem Diabetes insipidus. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 3. — 152) Rosenhaupt, Beitrag zur Klinik der Tumoren der Hypophyse. Berliner klin. Wochenschr. 1903. — 153) Rumszewicz, Petersburger med. Wochenschr. 1887. Bd. 7. S. 77. — 154) Ruschhaupt, Weiteres über die Kochsalzausscheidung beim kochsalzarmen Tiere. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 91. S. 595. — 155) Saenger, Alfred, Neurol. Zentralbl. 1908. Bd. 28. S. 486. — 156) Schaefer, Oliver, Die Funktionen des Gehirnanhanges. Berner Universitätsschriften. 1911. H. 3. — 157) Schaefer, O. and Herring, The action of pituitary extracts upon the kidney. Proceed. royal Soc. 1906. Vol. 77. p. 571 and Philos. transact. royal Soc. London. 1907. Ser. B. p. 199. — 158) Schiff, A., Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis- und Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. 32. Suppl. S. 284 und Wiener klin. Wochenschrift. 1897. — 159) Derselbe, Multiple Blutdrüsenerkrankungen mit Diabetes insipidus. Münchener med. Wochenschr. 1915. S. 1092. — 160) Schlagenhaufer, Zur Kachexie hypophysären Ursprungs. Virchow's Arch. 1916. Bd. 222. S. 249. — 161) Schmidt, Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 85. — 162) Schmorl, Verhandl. d. path. Ges. 1914. Bd. 17. Diskussion. — 163) Schultze, Friedrich und Jores, Beitrag zur Symptomatologie und Anatomie der Akromegalie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1897. Bd. 11. S. 31. — 164) Schwarz, Ueber Harnveränderung nach Ureterbelastung. Zentralbl. f. Physiol. 1902. Bd. 16. S. 281. — 165) Seigneurin, Contribution à l'étude du diabète insipide vrai, ses rapports avec la syphilis et la tuberculose. Thèse de Lyon. 1903—1904. No. 46. — 166) Seiler, Ueber das Wesen des Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 61. S. 1. — 167) Senator, Diabetes insipidus. In Ziemssen's Handb. d. spez. Path. u. Anat. Bd. 13. 1. Hälfte. S. 585. 2. Aufl. Leipzig 1879. — 168) Simmonds, Hypophysis und Diabetes insip. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 127 u. 1914. S. 180. — — 169) Derselbe, Ueber embolische Prozesse in der Hypophysis. Virchow's Arch. 1914. Bd. 217. S. 226. — 170) Derselbe, Ueber syphilitische Erkrankungen der Hypophysis, insbesondere bei Lues congenita. Dermat. Wochenschr. 1914. Bd. 58. S. 104. — 171) Derselbe, Zur Pathologie der Hypophysis. Verhandl. d. path. Ges.

tschrift

zu: Lese

Ausscheidung v
8 Uhr per os). Sta
menge, geringe de
pezif. Gew. und Δ

H_2O

2 4 6 8 10 Nac
(Durchs

Kur
Harn
meng
tes,
Gewi

usscheidung vor
ulage bei Rekon
urie. Erhöhung
ichtes und der
ntration. Wasser
unverändert.

g NaCl
NaCl

Sp.
Gew.
1005
000

26. 27. 28. 29.

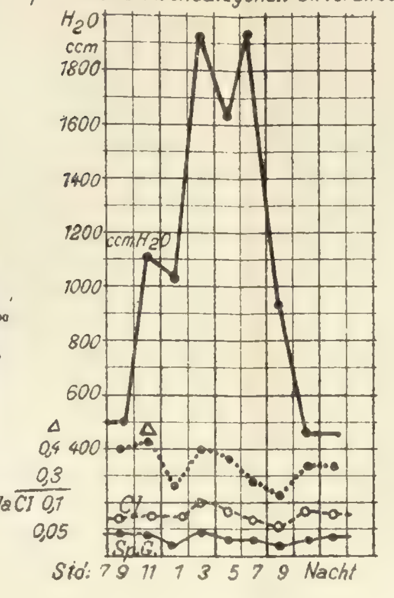
eskurve.

: Leschke, klinische Pathologie des Zwischenhirns)

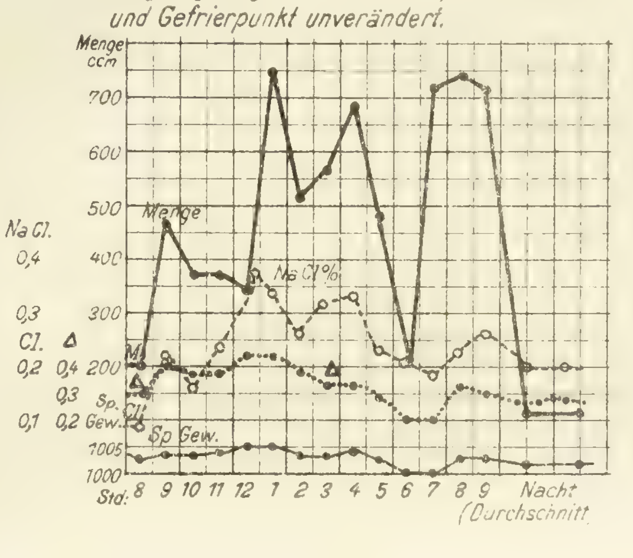
1.

Hemianopsia bitemporalis et superior bei Diabetes insipidus (wahrscheinlich infolge einer Geschwulst der Zwischenhirnbasis).

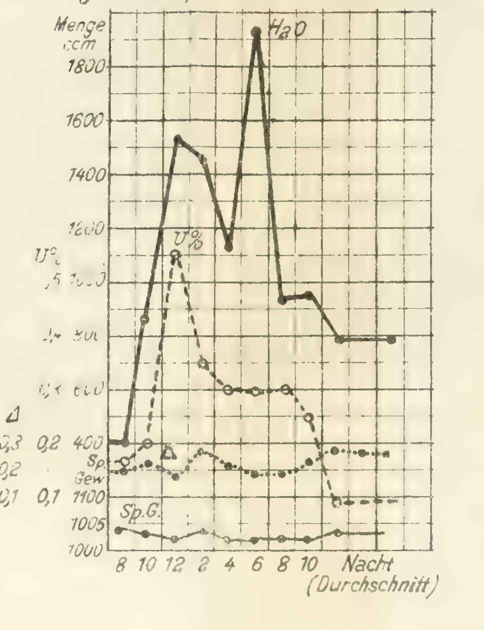
Kurve 7a. Ausscheidung von 10 g Kochsalz (9 Uhr per os). Zunahme der Wassermenge. Spezif. Gewicht, Gefrierpunkt und Kochsalzgehalt unverändert.



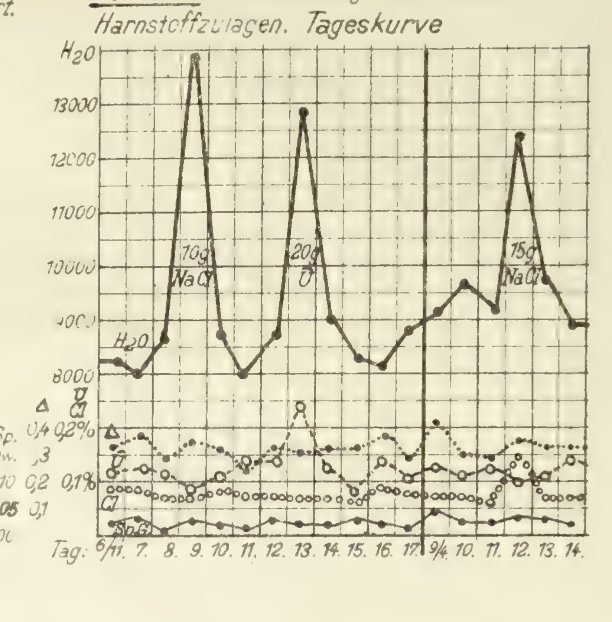
Kurve 2. Ausscheidung von 15 g NaCl (9 Uhr per os). Starke Zunahme der Wassermenge, geringe des NaCl %. Spezif. Gewicht und Gefrierpunkt unverändert.



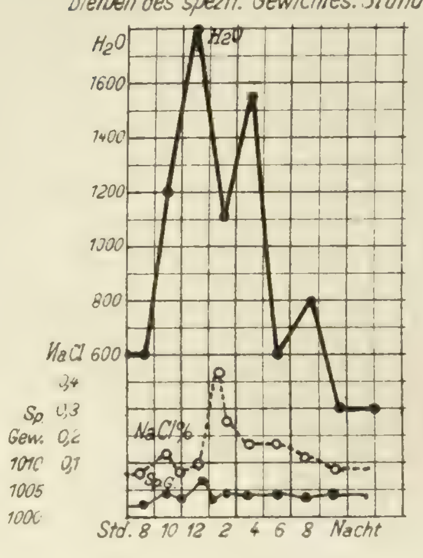
Kurve 3. Ausscheidung von 20 g Harnstoff (8 Uhr per os). Starke Zunahme der Wassermenge, geringe des Harnstoffgehalts. Spezif. Gew. und Δ unverändert.



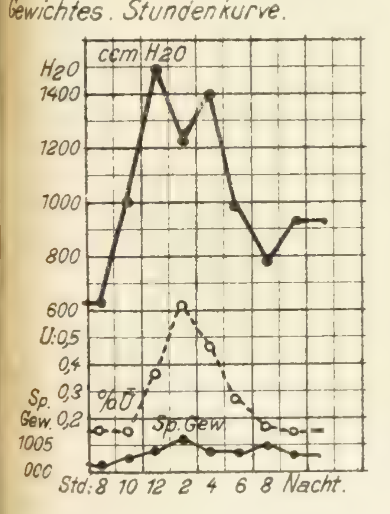
Kurve 4. Ausscheidung von Kochsalz- und Harnstoffzulagen. Tageskurve



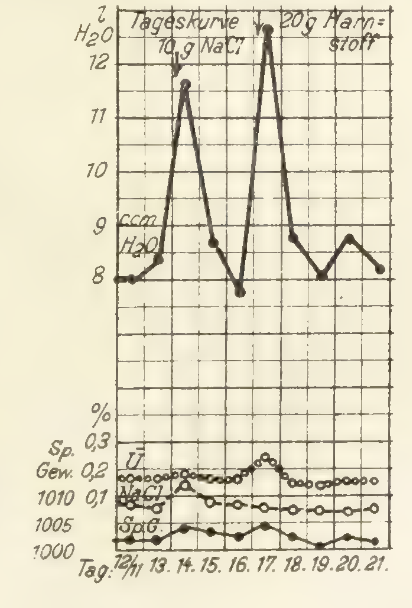
Kurve 5. Ausscheidung von 10 g Kochsalz (8 Uhr per os). Zunahme der Wassermenge und der NaCl %, Gleichbleiben des spezif. Gewichtes. Stundenkurve.



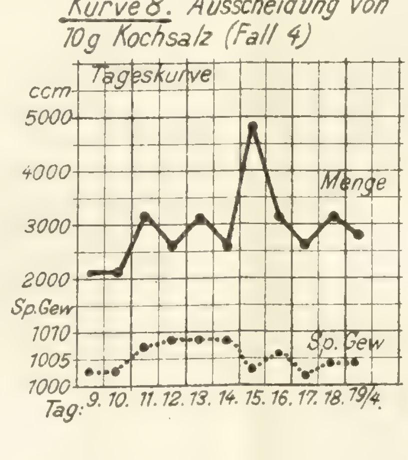
Kurve 6. Ausscheidung von 20 g Harnstoff. Zunahme der Wassermenge und des % Harnstoffgehaltes, Gleichbleiben des spezif. Gewichtes. Stundenkurve.



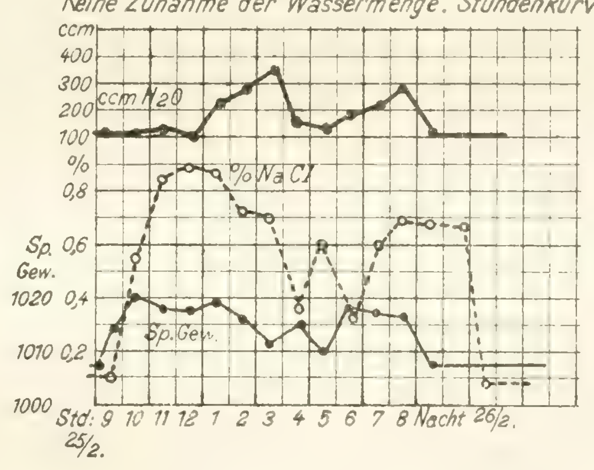
Kurve 7. Ausscheidung von Kochsalz- und Harnstoffzulagen unter Erhöhung der Wasserzufuhr.



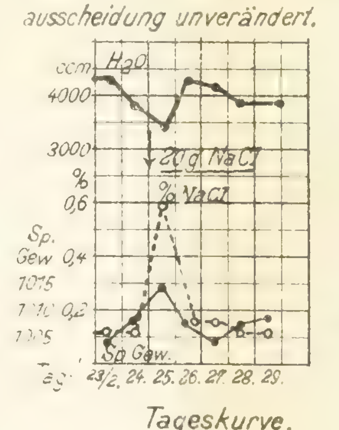
Kurve 8. Ausscheidung von 10 g Kochsalz (Fall 4)



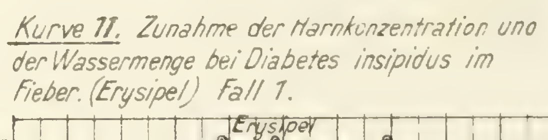
Kurve 9. Ausscheidung von 20 g Kochsalz bei Rekonvaleszentenpolyurie. Zunahme des Kochsalzgehaltes und des spezif. Gewichtes. Keine Zunahme der Wassermenge. Stundenkurve.



Kurve 10. Ausscheidung von 20 g Kochsalzzulage bei Rekonvaleszentenpolyurie. Erhöhung des spezif. Gewichtes und der Kochsalzkonzentration. Wasserausscheidung unverändert.

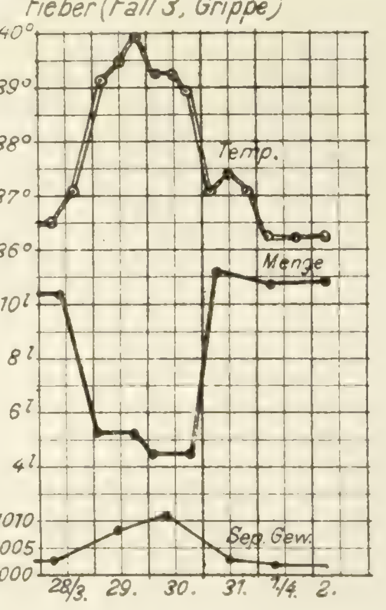


Tageskurve.



Kurve 11. Zunahme der Harnkonzentration und der Wassermenge bei Diabetes insipidus im Fieber. (Erysipel) Fall 1.

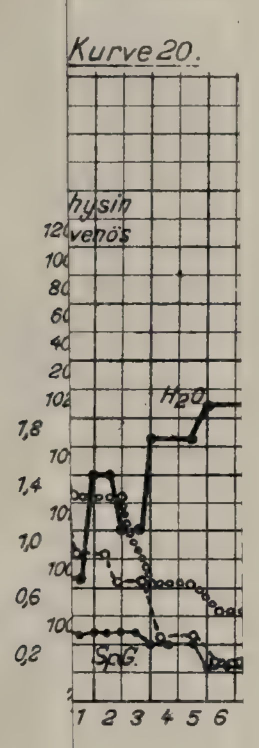
Kurve 12. Harnkonzentration bei Diabetes insipidus im Fieber (Fall 3, Grippe)



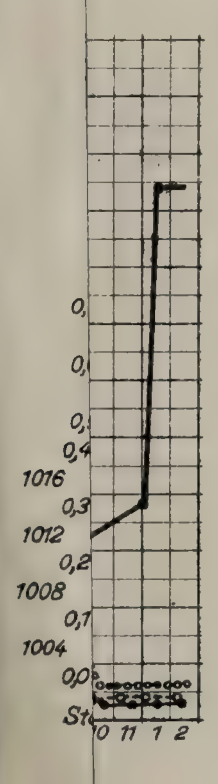
H. Laue Lith. Inst. Berlin

Zeit

und intramus

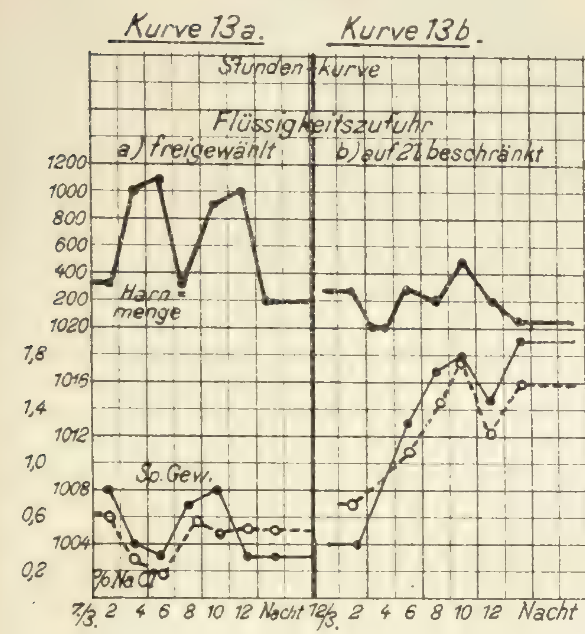


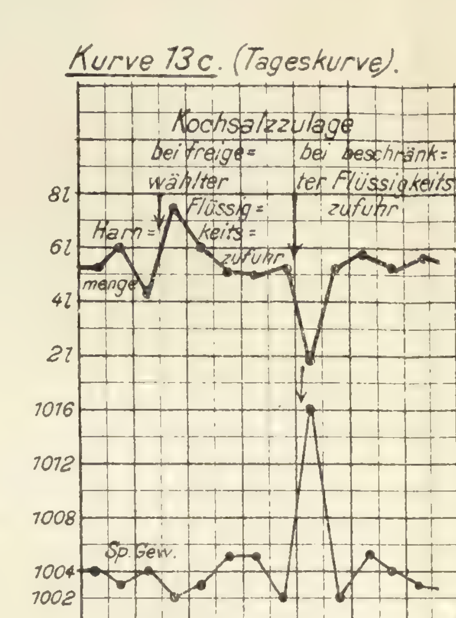
muskulär.



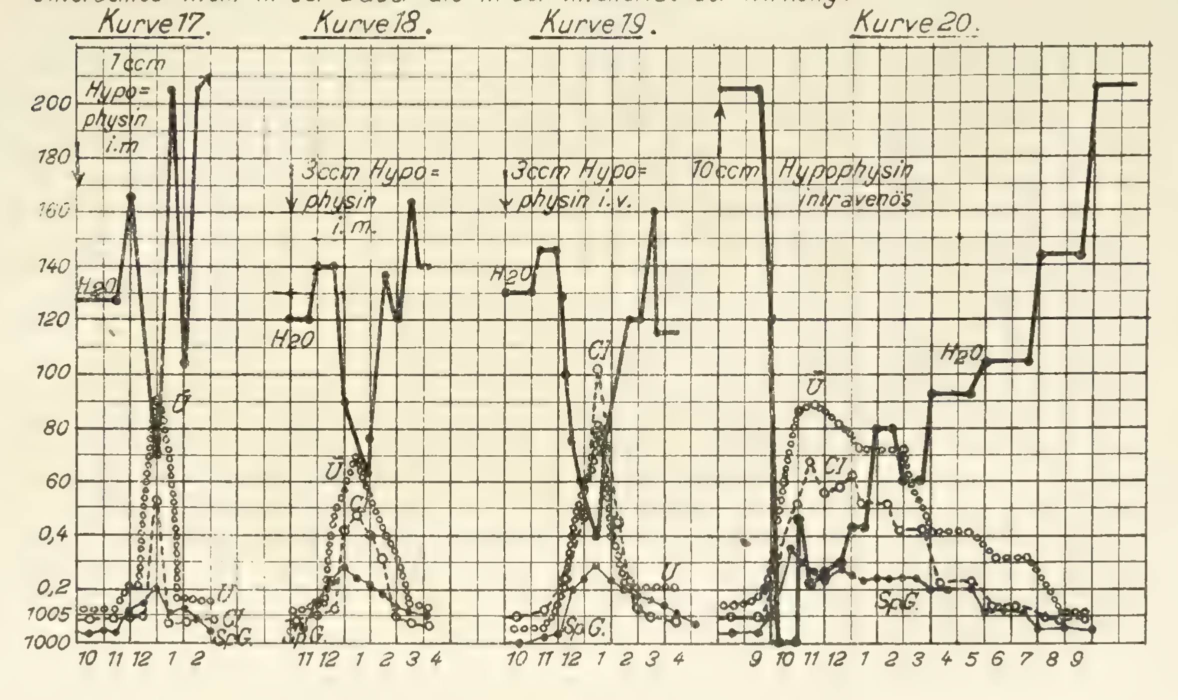
Kurve 13. Ausscheidung einer Kochsalzzulage (10 g) bei nervöser Polydipsie.



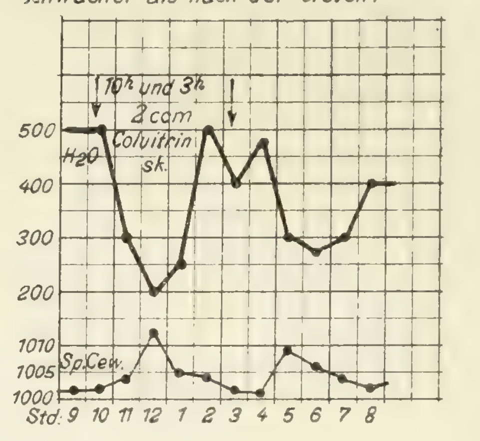




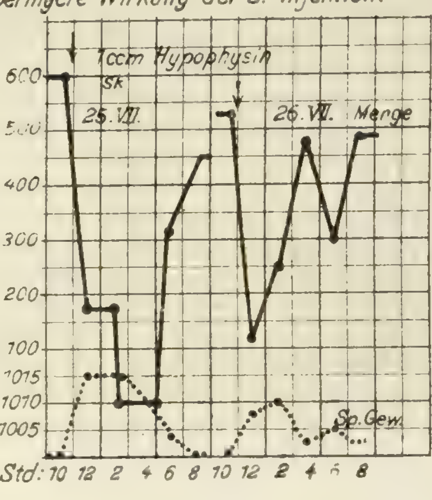
(Kurve 17-20) Injektion von 1-10 ccm Hypophysin (intravenös und intramuskulär). Unterschied mehr in der Dauer als in der Intensität der Wirkung.



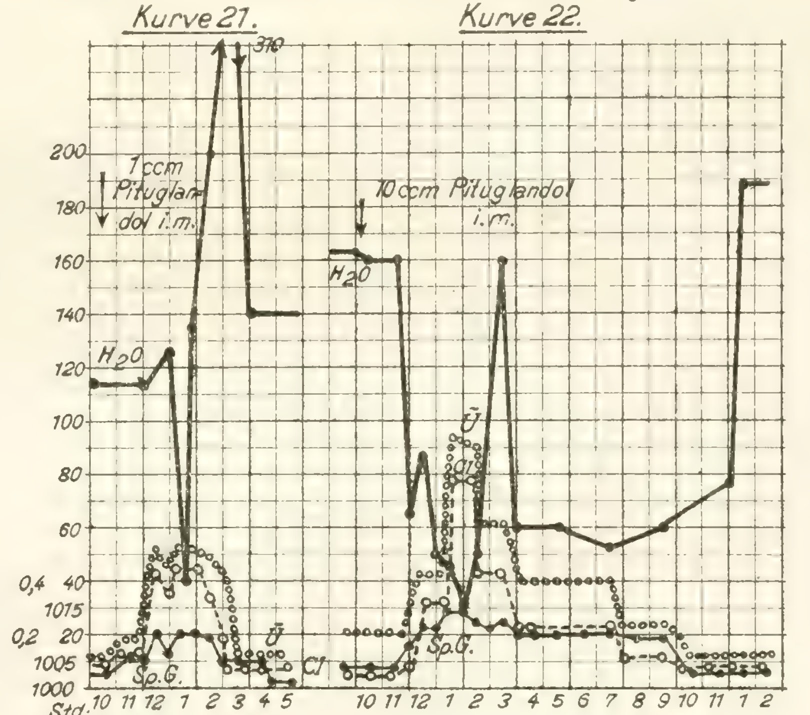
Kurve 23. Zweimalige Injektion von Hypophysenextrakt (Coluitrin). Jedesmaliger Abfall der Harnmenge und Anstieg der Harnkonzentration, nach der 2. Injektion schwächer als nach der ersten.



Kurve 24. Injektion von Hypophysin an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Geringere Wirkung der 2. Injektion.

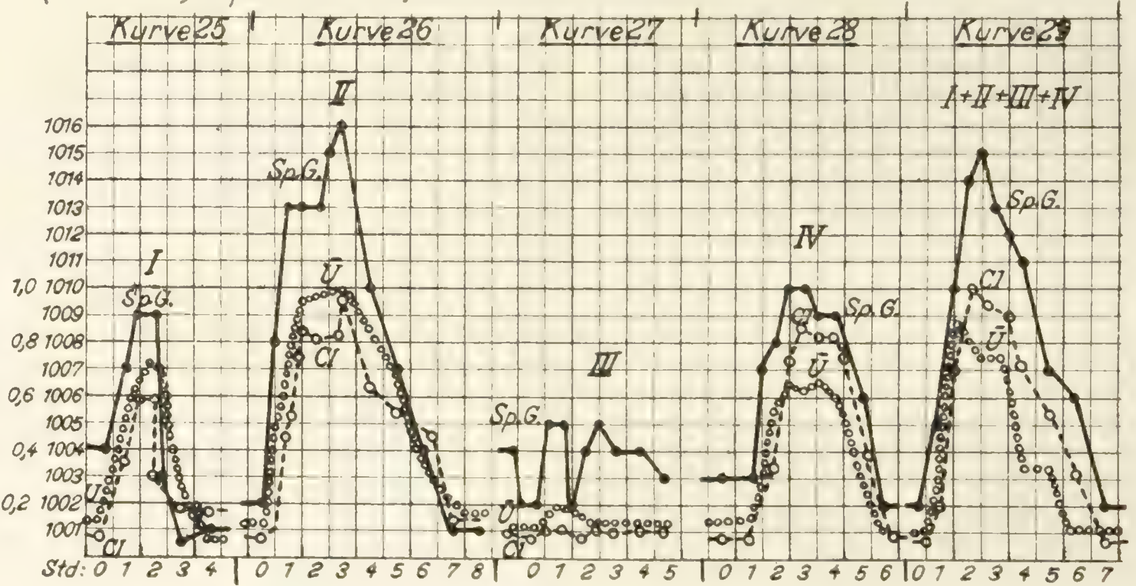


(Kurve 21-22) 1 ccm und 10 ccm Pituglandol intramuskulär. Unterschied in Intensität und Dauer der Wirkung.

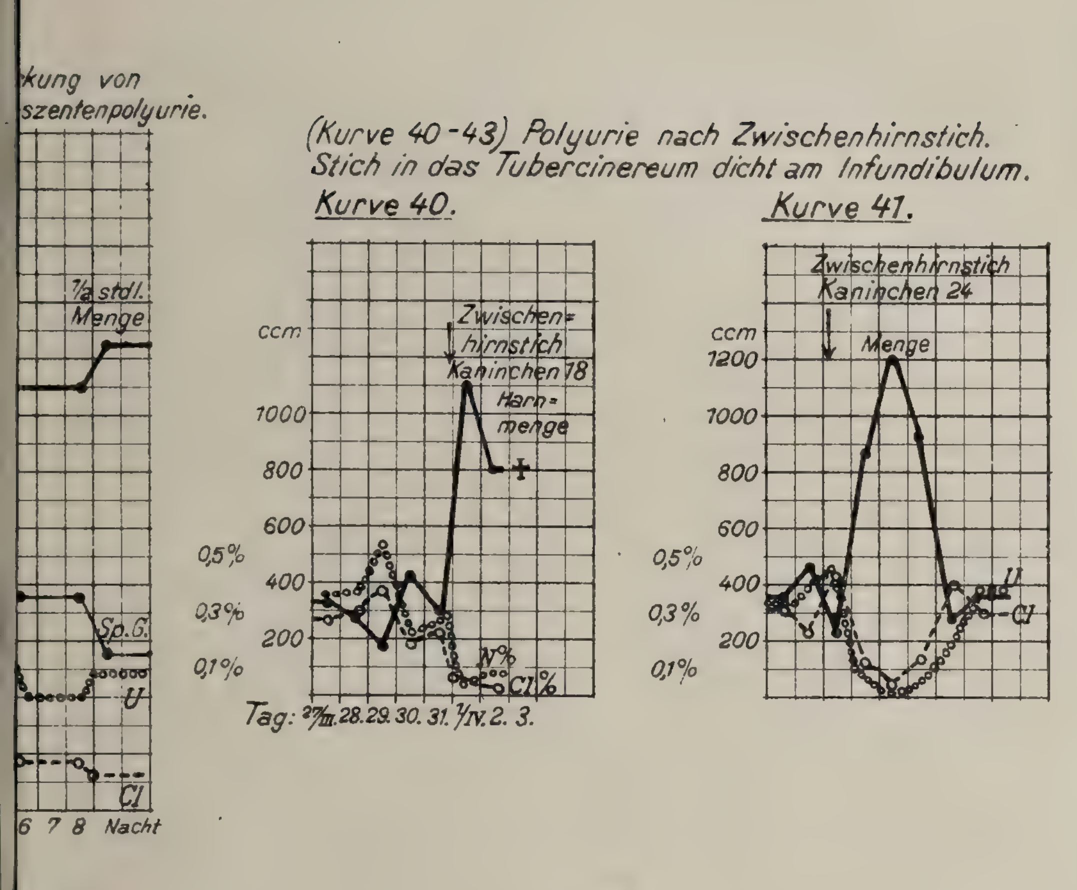


(Kurve 14-16) Zunahme der absoluten Salz- und Harnstoffausscheidung nach Hypophysininjektion. (halbstündig ausgeschiedene Menge in g).

(Kurve 25-29) Wirkung von je 3 ccm Hypophysenhinterlappenextrakt. Fraktion I, II, III, IV und der Summe derselben (je 1 ccm) auf die Harnkonzentration bei Diabets insipidus (Fall Meins). Spezif. Gewicht, Kochsalz und Harnstoff.

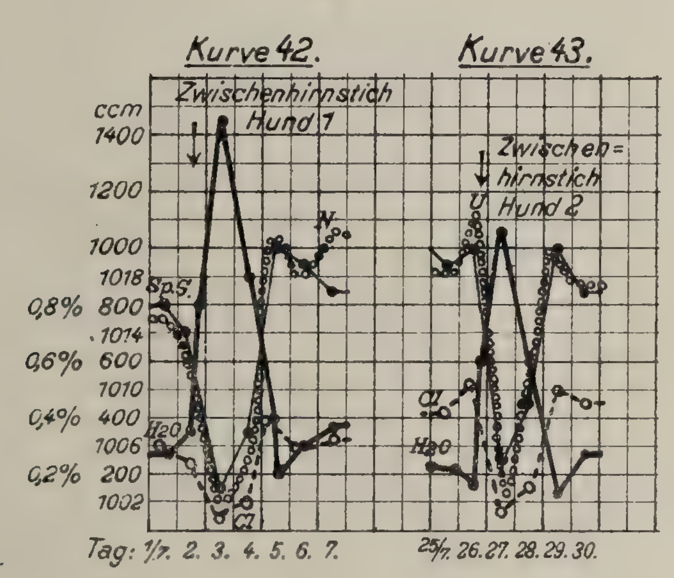



H. Laue Lith. Inst. Berlin.



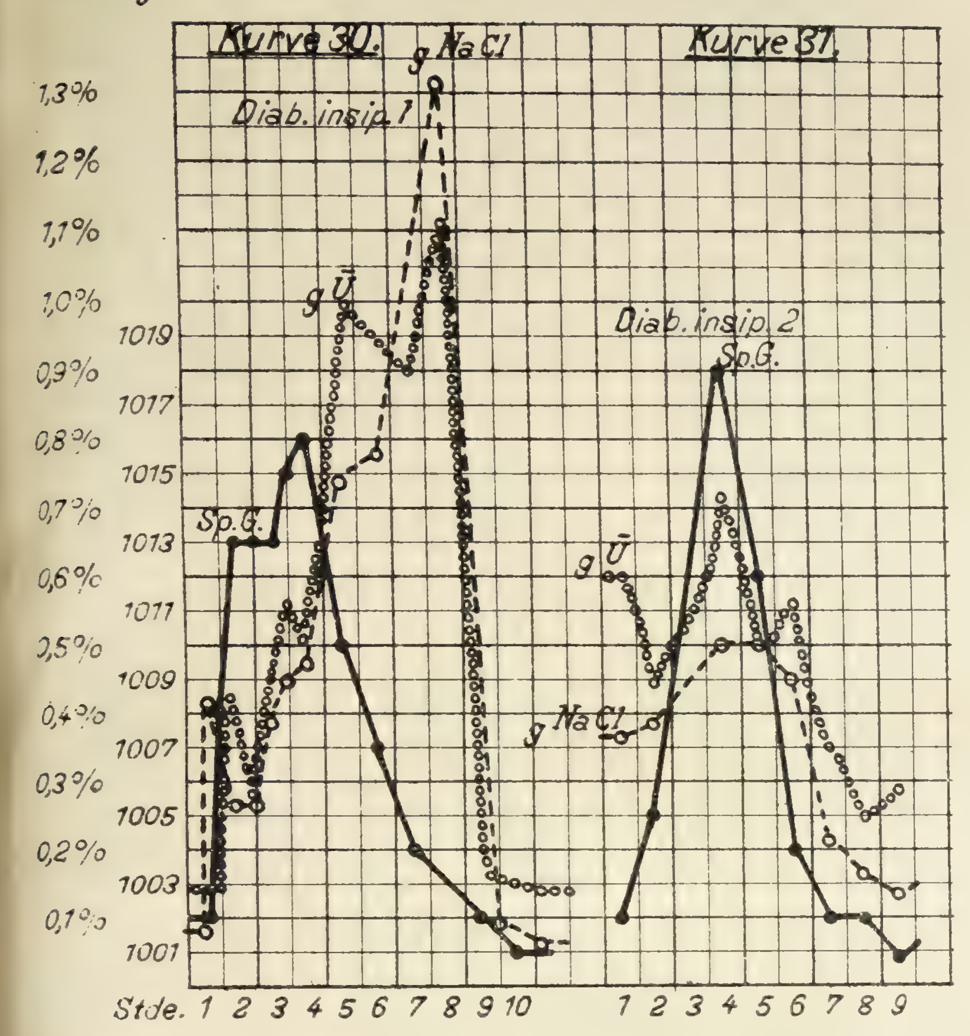
ion

g

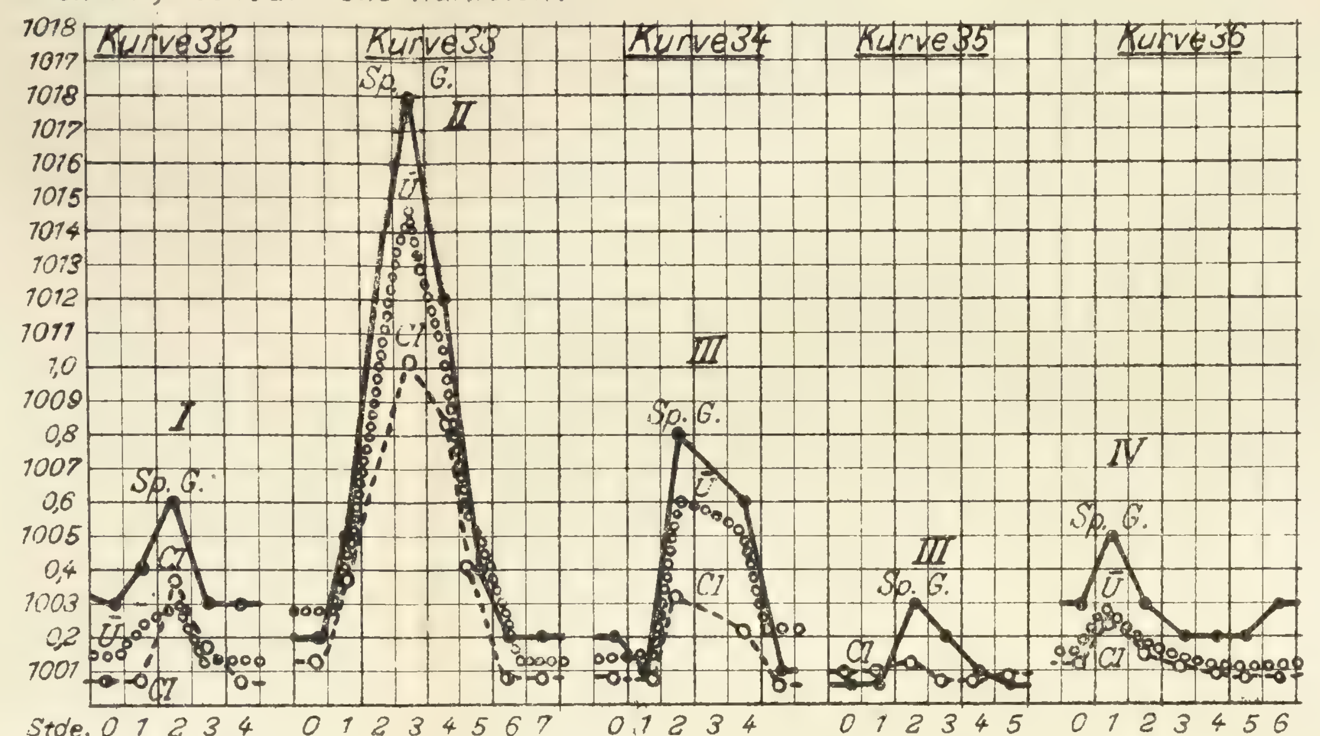


H. Laue Lith. Inst. Berlin.

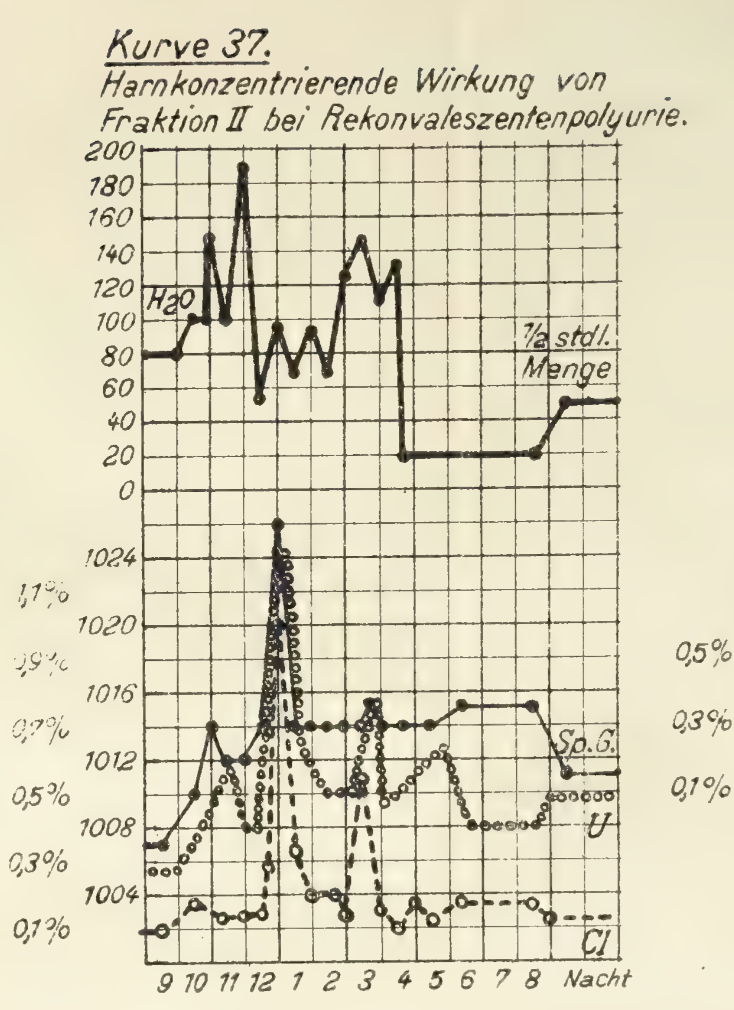
(Kurve 30-31) Zunahme der absoluten halbstündig ausgeschiedenen Salz- und Harnstoffmenge bei Diabetes insipidus nach Injektion von Fraktion II.



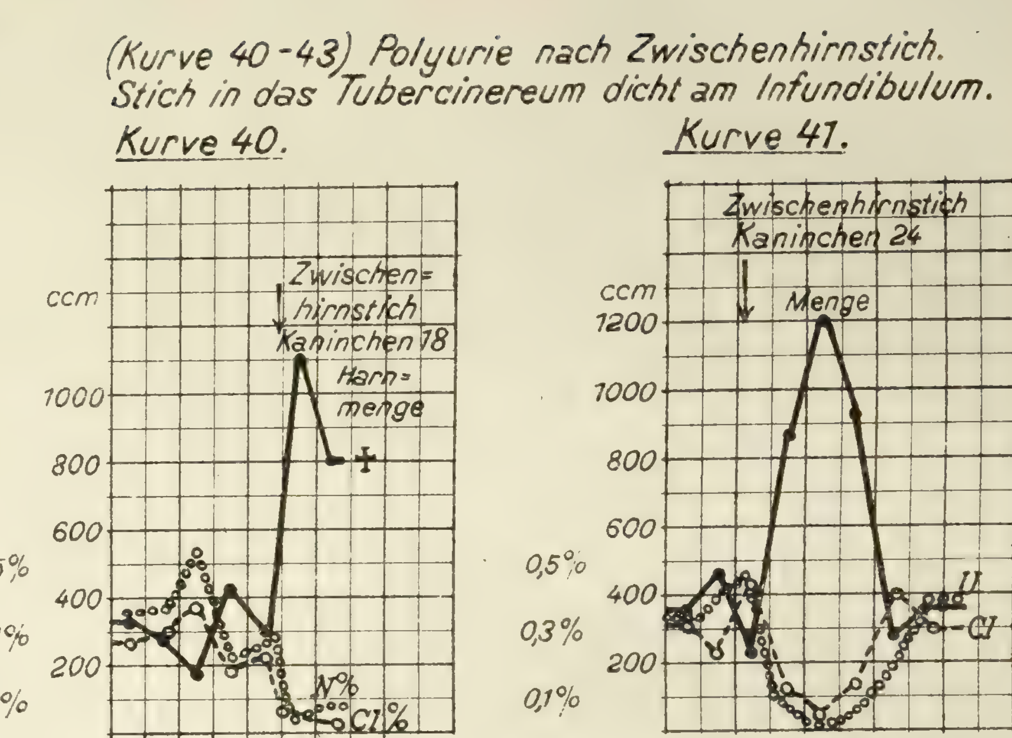
(Kurve 32-36) Wirkung von je 5 ccm Hypophysenhinterlappenextrakt Fraktion I-IV auf die Harnkonzentration bei Diabetes insipidus (Fall Maas). Spezifisches Gewicht, Kochsalz und Harnstoff.



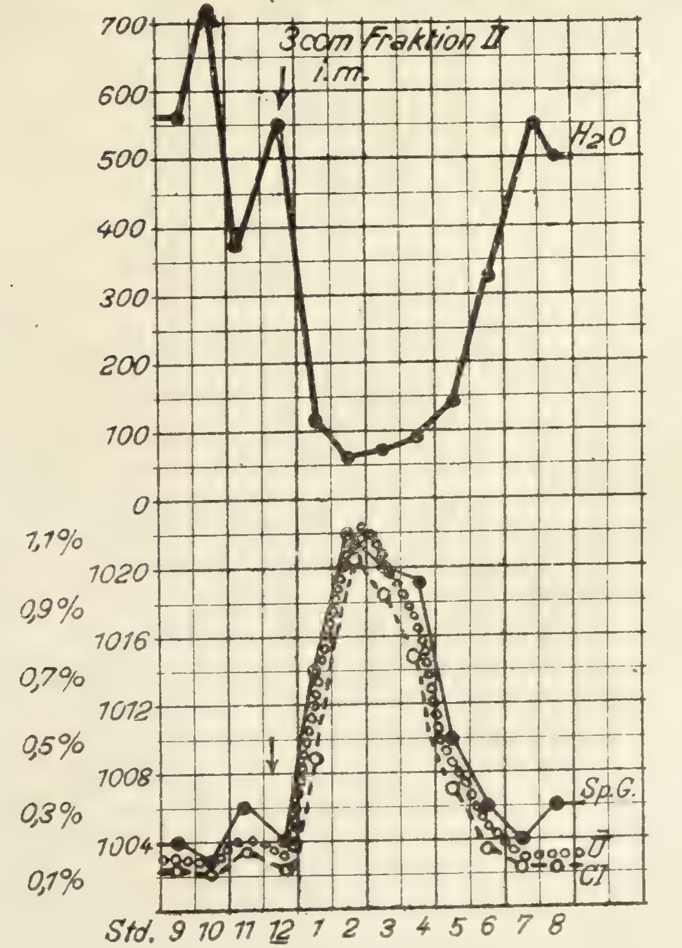
Kurve 37. Harnkonzentrierende Wirkung von Fraktion II bei Rekonvaleszentenpolyurie.



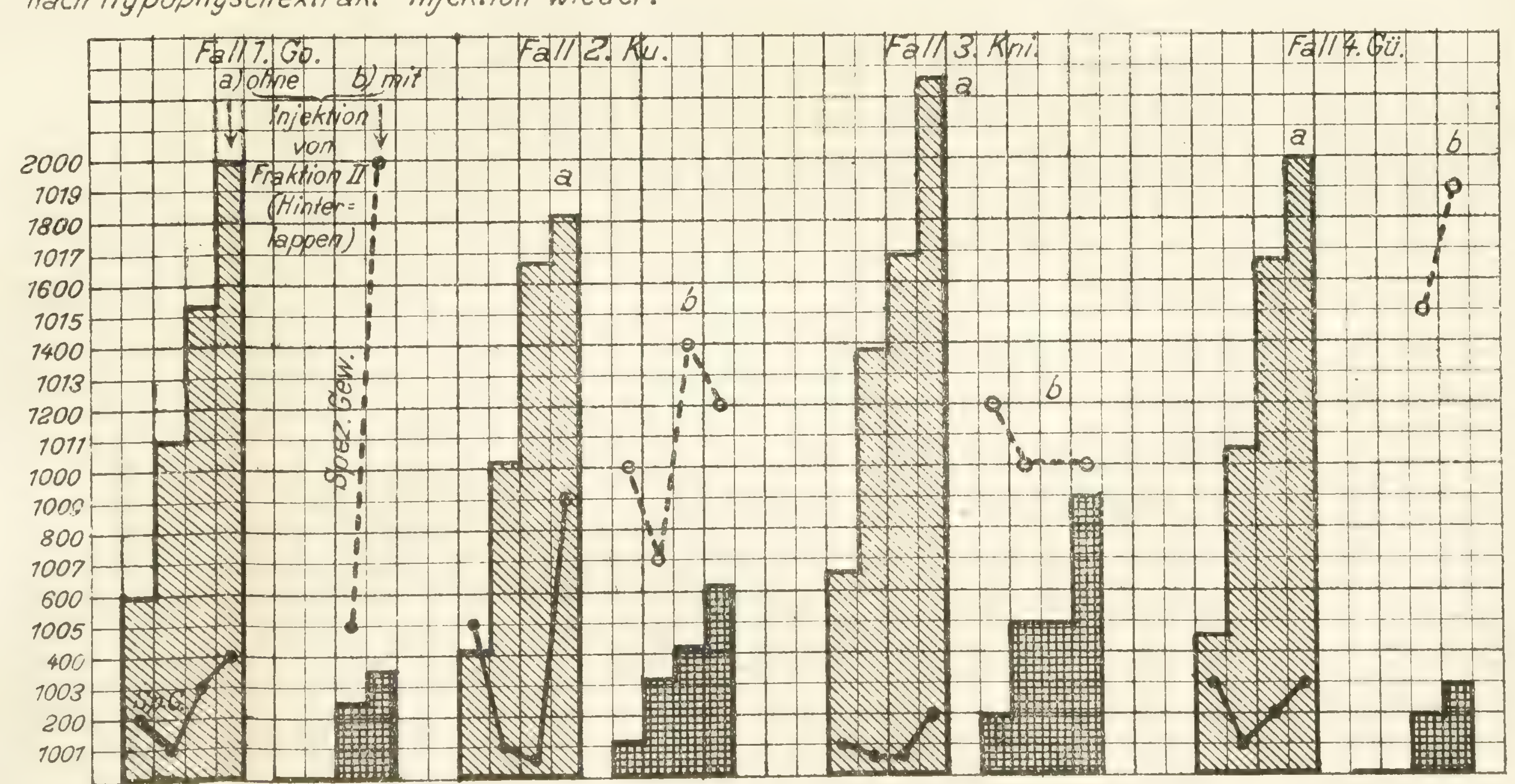
(Kurve 40-43) Polyurie nach Zwischenhirnstich. Stich in das Tuber cinereum dicht am Infundibulum.

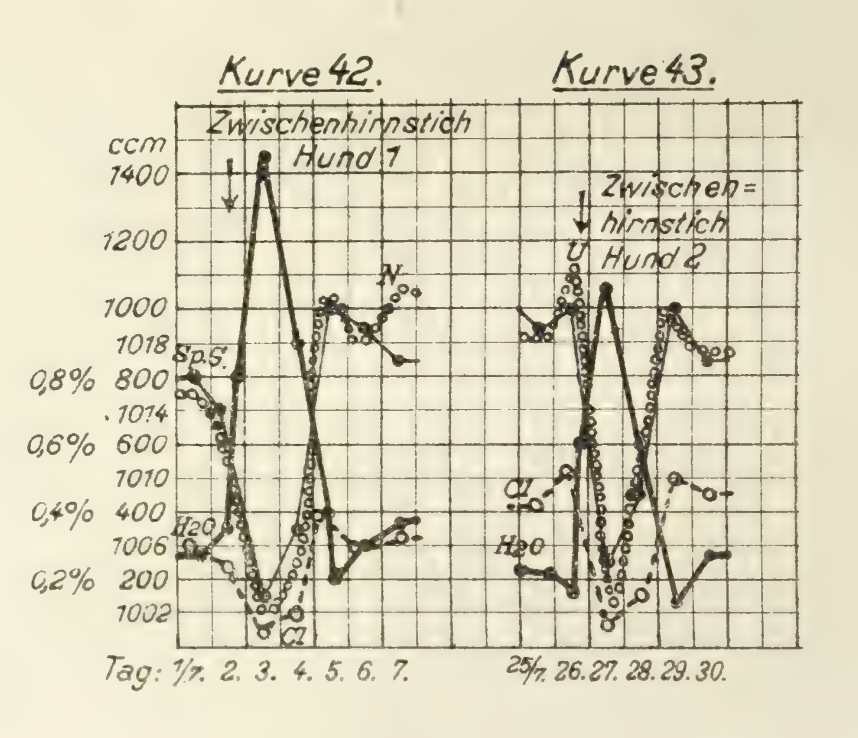


Kurve 38. Harnkonzentrierende Wirkung von Hypophysenhinterlappenextrakt Fraktion II beim Gesunden (halbstündlich ¼ l Wasser Zufuhr)

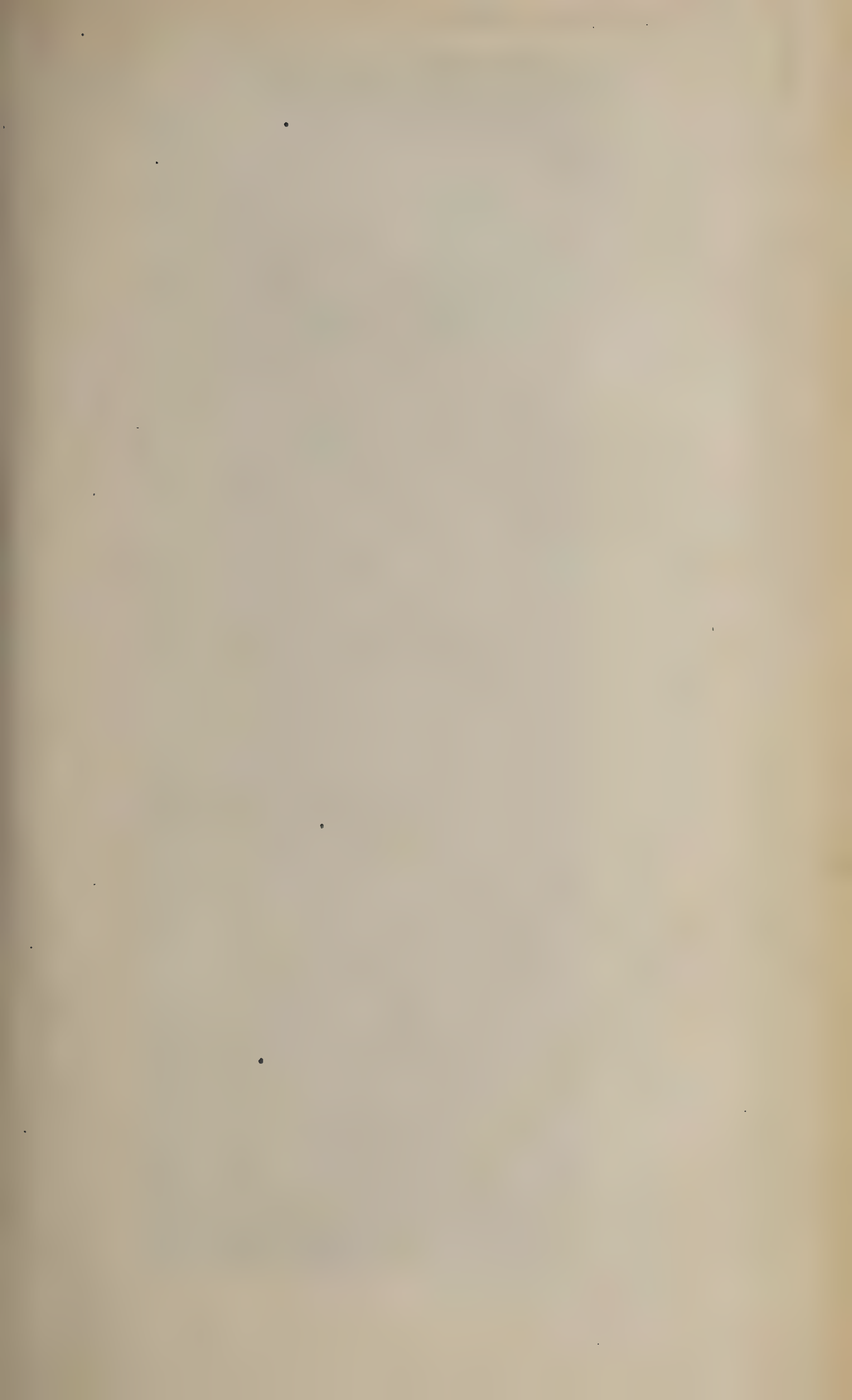


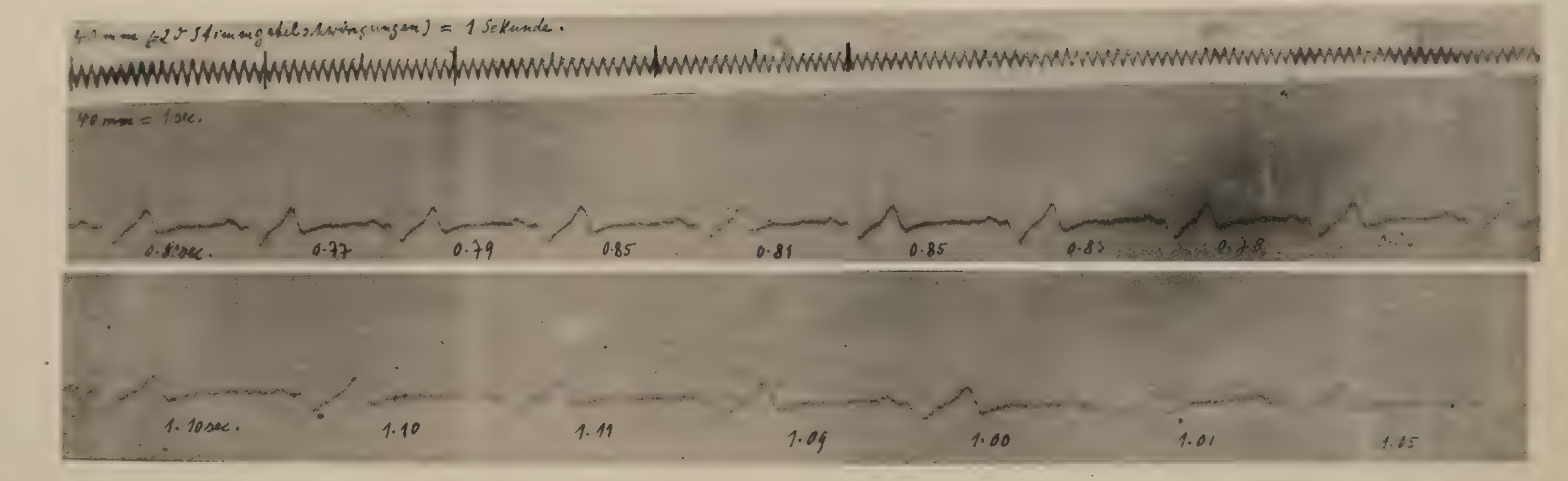
Kurve 39. Hemmung der Wasserausscheidung und der Harnverdünnung bei vier Gesunden durch Injektion von 2 ccm Hypophysenhinterlappenextrakt Fraktion II.
a. Die ▨ = Säulen bezeichnen die nach Trinken von 1½ l Wasser ausgeschiedenen Harnmengen, (zu einander addiert), •—• die spezifischen Gewichte. b Der zweite ▦ -○--○ bezeichnete Versuch gibt die Ausscheidung nach Hypophysenextrakt-Injektion wieder.





H. Laue Lith. Inst. Berlin.

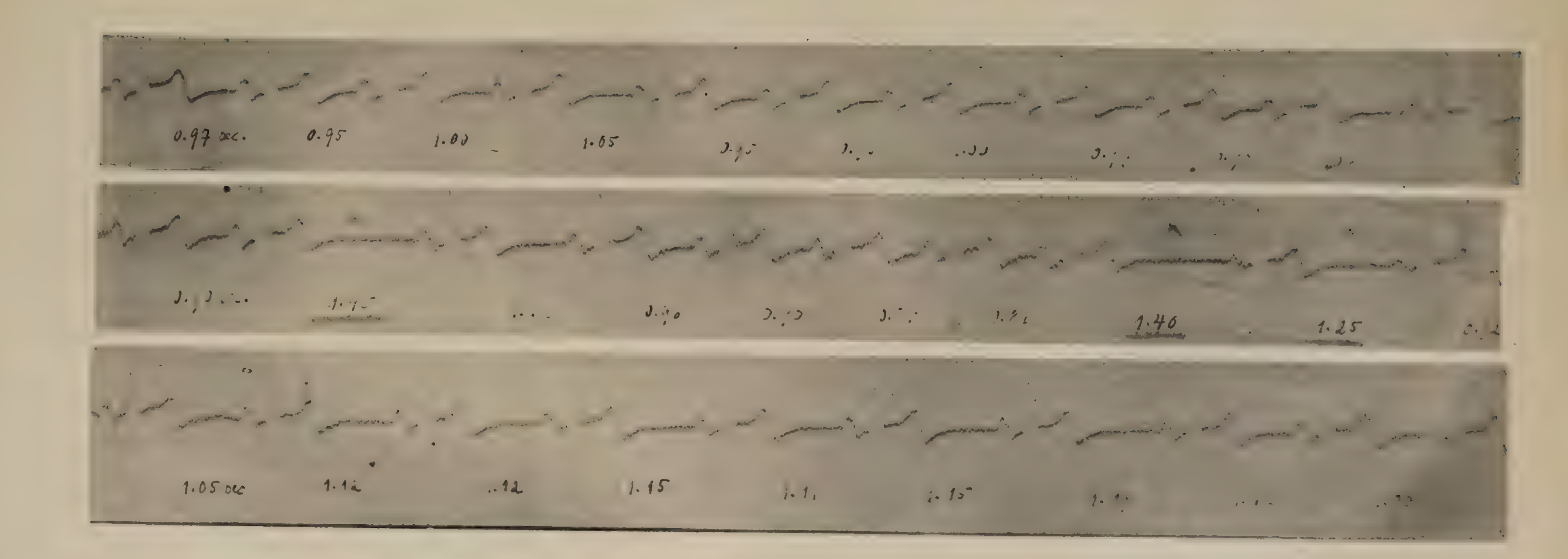




Kurve 1. Be. Normales Herz. Vor der Injektion. Reguläre Herztätigkeit.

Kurve 2. Nach Injektion von 3 ccm Hypophysin intravenös. (Bradykardie.)

Alle Kurven sind mit dem Elektrokardiographen von *Siemens-Halske* aufgenommen worden.

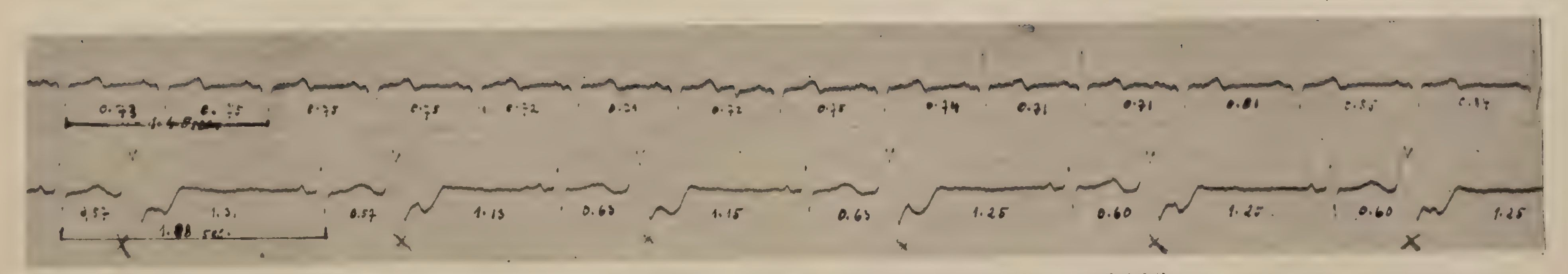


Kurve 3. Heu. Mediangestelltes, gesundes Herz.
Kurve 4-5. Nach intravenöser Injektion von 3 ccm Hypophysin starke Blässe, leichter Schwindel und ausgesprochene Sinusarhythmie und Bradykardie.

Lichtdruck Neinert-Hennig Berlin S.42

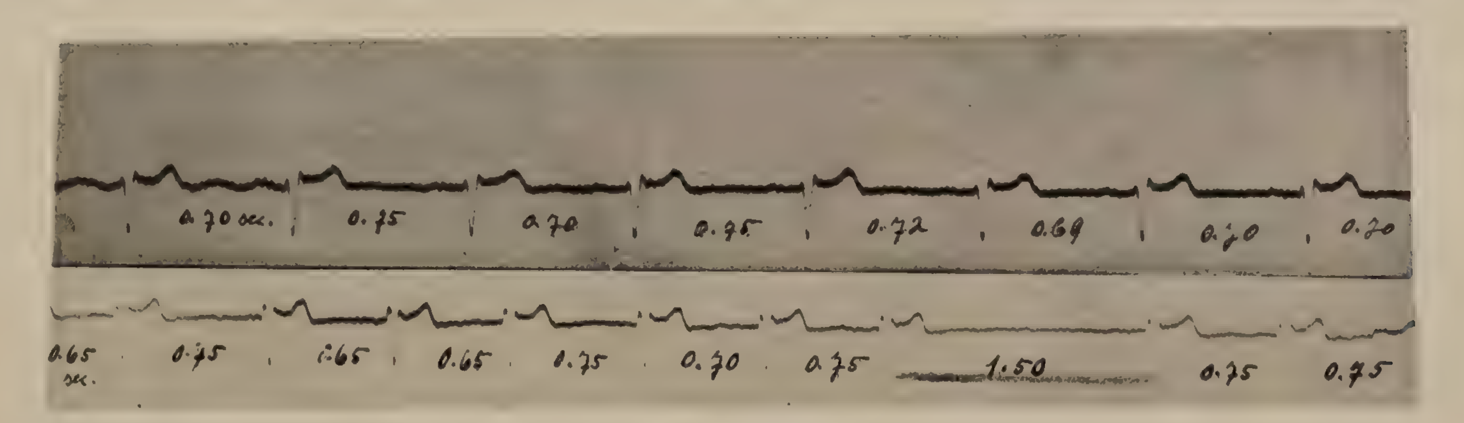






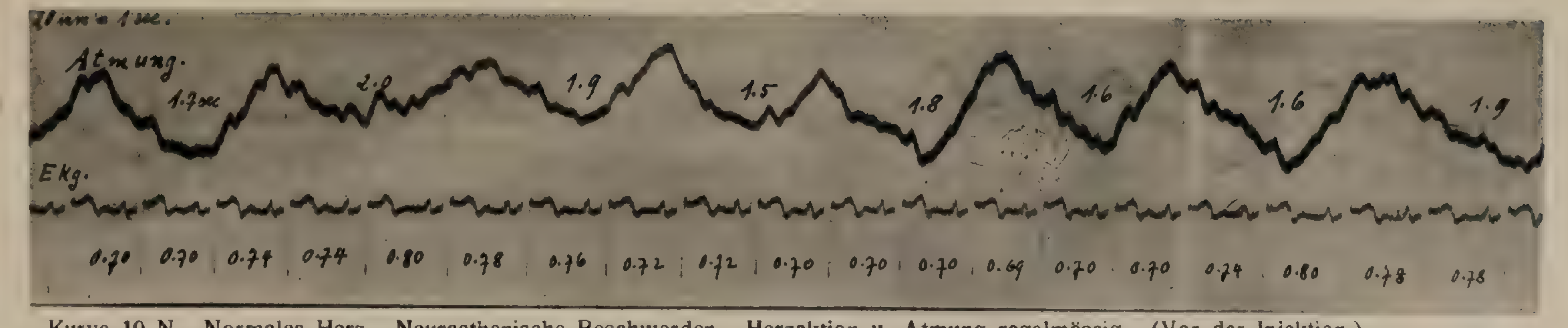
Kurve 6. Mü. Vagotonie. Kugelherz, zuweilen Extrasystolen (in dieser Kurve nicht vorhanden). Vor der Injektion.

Kurve 7. Ventrikuläre Extrasystolen vom Typus B. (Pulsus bigeminus) nach Injektion von 5 ccm Hypophysin. (Fraktion II) intravenös Bradykardie.

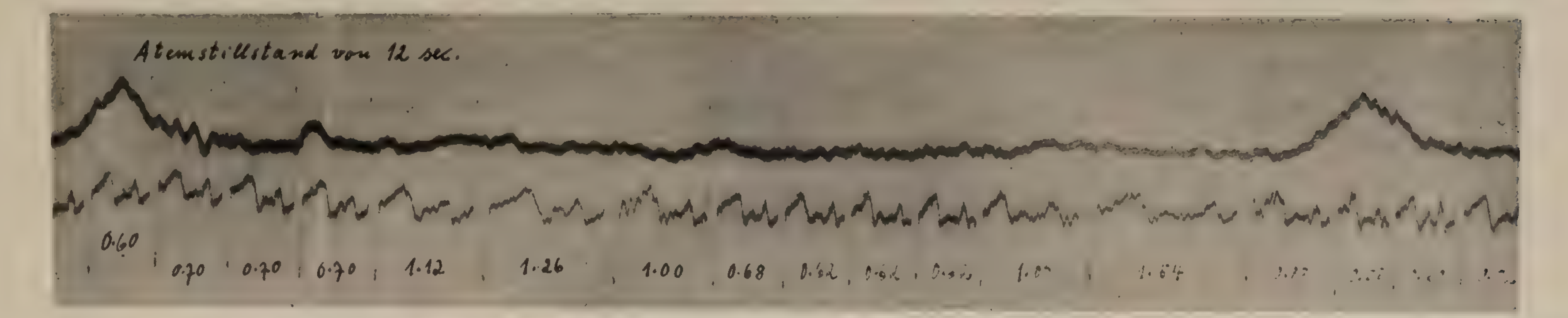


Kurve 8. P. Hypoplastisches, nervöses Herz. Aktion regelmässig. Sehr starke Ip-Zacke bei nur angedeu teter I. Zacke.

Kurve 9. Nach intravenöser Injektion von Hypophysin. (Fraktion II) Aussetzen eines Herzschlages („sinus-auricular block".)

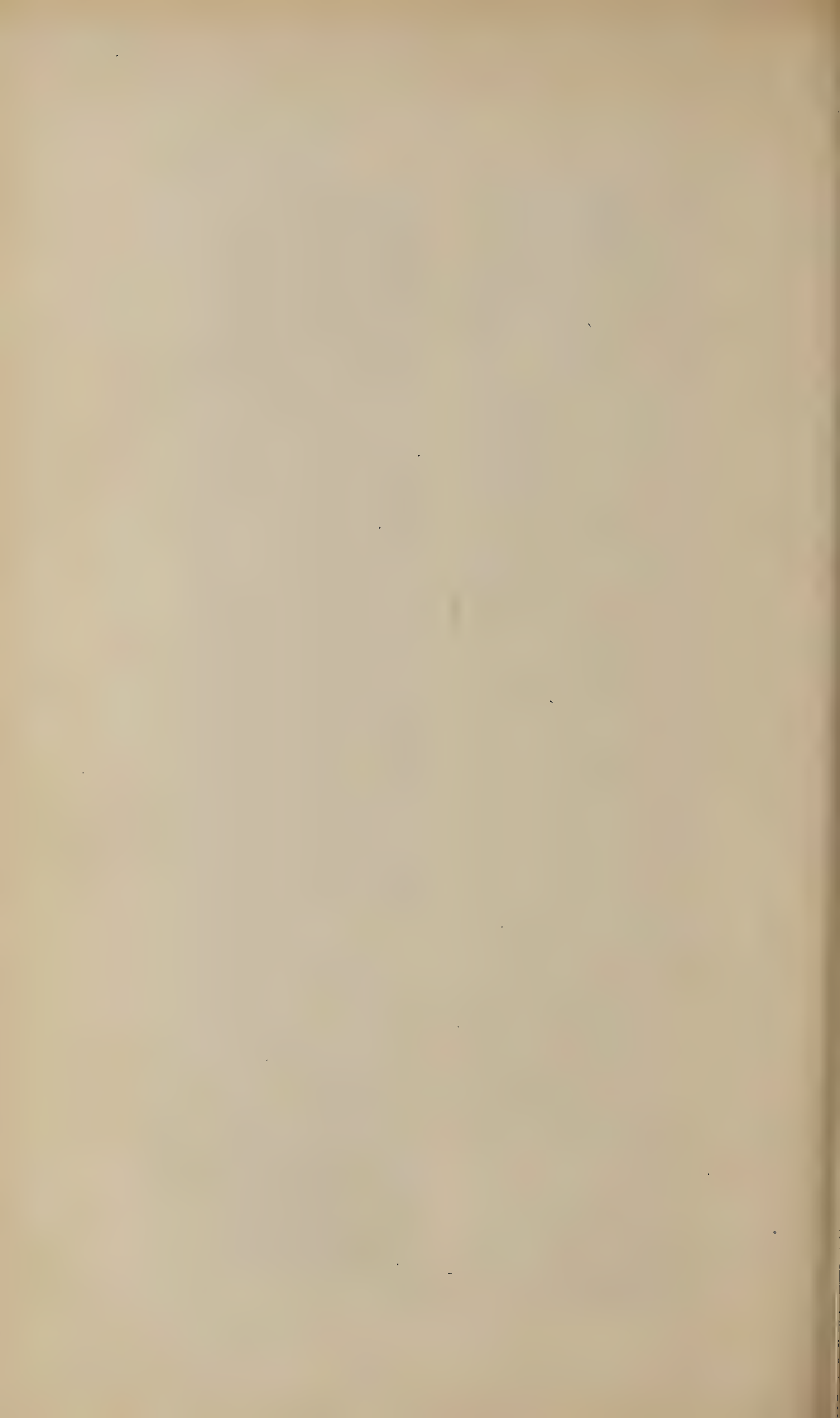


Kurve 10 N. Normales Herz. Neurasthenische Beschwerden. Herzaktion u. Atmung regelmässig. (Vor der Injektion.)



Kurve 11. Nach intravenöser Injektion von 3 ccm Hypophysinextrakt. Langer Atemstillstand. Starke von der Atmung unabhängige Sinusarhythmie.

Lichtdruck Neinert-Hennig Berlin S.42



1914. Bd. 17. S. 208. — 172) Derselbe, Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 7. — 173) Derselbe, Ueber Kachexie hypophysären Ursprungs. Ebendas. 1916. Nr. 7. — 174) Sollmann, Versuche über die Verteilung von intravenös eingeführten isotonischen NaCl- und Na_2SO_4-Lösungen. Arch. f. exper. Path. Bd. 46. — 175) Derselbe, The mechanism of the retention of chlorides: a contribution to the theory of urine secretion. Amer. Journ. of physiol. 1902. Vol. 8. No. 3. — 176) Derselbe, The comparative diuretic effect of saline solutions. Journ. of physiol. 1903. Vol. 9. Nr. 6. — 177) Spanbock et Steinhaus, Recueil d'opht. 1995. p. 198 und Neurol. Zentralbl. 1898. — 178) Standhartner, zitiert nach Lucien und Parisot, Rev. neurol. 1909. T. 17. p. 976. — 179) Steiger, Ueber einen Fall von Diabetes insipidus und seine Beziehungen zur inneren Sekretion resp. zum erweiterten Vagussystem. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1869. — 180) Steyrer, Ueber osmotische Analyse des Harns. Hofmeister's Beitr. 1902. Bd. 2. S. 312. — 181) Stoermer, Diss. Kiel 1892. — 182) Strauss, H., Zur Organotherapie des Diabetes insipidus. Ther. d. Gegenw. 1916. Nr. 5. — 183) Derselbe, Zur Kenntnis des Wasserstoffwechsels bei Diabetes insipidus. Zeitschr. f. exper. Path. 1905. Bd. 1. S. 408. — 184) Derselbe, Ueber Diätbehandlung des Diabetes insipidus und ähnlicher Polyurien. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 42. S. 1961. — 185) Strubell, Ueber Diabetes insipidus. Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 62. S. 89. — 186) v. Strümpell, Akromegalie und Diabetes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1897. Bd. 11. S. 51. — 187) Tallqvist, Untersuchungen über einen Fall von Diabetes insipidus. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 49. S. 181. — 188) Trachtenberg, Ueber die syphilitische Spinalparalyse von Erb. Ebenda. Bd. 26. — 189) Tuffier, Revue de chir. 1884. Bd. 4. S. 827. — 190) van den Velden, Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 2083. — 191) Wagner, Ernst, Tuberkel der Glandula pituitaria. Arch. d. Heilk. 1862. Bd. 3. S. 381. — 192) Weber und Gross, Die Polyurien. Ergebn. d. inneren Med. 1909. Bd. 3. — 193) Weigert, Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. Virchow's Arch. 1875. Bd. 65. S. 223. — 194) Willis, Thomas, zitiert nach Senator. — 195) Wilbrand und Saenger, Alfr., Die Neurologie des Auges. Bd. 6. Die Erkrankungen des Chiasmas. Wiesbaden 1915. — 196) Westphal, Carl, Ueber zwei Fälle von Syphilis des Gehirns. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatr. 1863. Bd. 20. S. 497. — 197) Zak, Ueber Hypophysistumoren. Wiener klin. Rundschau. 1904. S. 165. — 198) Zappert und Hitschmann, Arbeiten aus dem Institut für Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems. H. 6.

(Die Literatur nach Abschluss der Arbeit [April 1918] konnte nicht mehr berücksichtigt werden.)

XIII.

Aus der med. Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. R. Stähelin).

Ueber den Grundumsatz bei Störungen innersekretorischer Organe.

(Morbus Addisonii, Tetania parathyreopriva, Myasthenia gravis pseudoparalytica, familiäre Fettsucht.)

Von

Priv.-Doz. Dr. **Wilhelm Löffler.**

Eine der wichtigsten Funktionen der innersekretorischen Organe ist die Regulierung des Stoffwechsels sowohl einzelner Organsysteme als auch des Gesamtstoffwechsels. Das Mass für den Gesamtstoffwechsel ist der Grundumsatz, d. h. der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion für 1 kg Körpergewicht in nüchternem Zustande bei absoluter Muskelruhe. Bei ein und demselben normalen Individuum schwankt der Grundumsatz innerhalb von Jahren meist nur unbeträchtlich. Während wir über den Grundumsatz normaler Personen durch zahlreiche Beobachtungen[1]) gut unterrichtet sind, und erst wieder in neuerer Zeit durch die Bestimmung dieses Wertes bei einer grossen Zahl von gesunden Männern und Frauen durch Benedict[2]) ein wertvolles Material beigebracht worden ist, das eine bequeme und sichere Vergleichstafel bietet, sind wir über die Veränderungen des Grundumsatzes bei Krankheiten innersekretorischer Organe weniger gut unterrichtet. Bedeutende Veränderungen des Grundumsatzes bei Krankheiten sind im allgemeinen selten; so sind ausser bei schwersten Fällen von Leukämie und bei akuten fieberhaften Affektionen nur bei wenigen Krankheiten eindeutige Veränderungen dieser Grösse festgestellt; dabei handelt es sich vorwiegend um Störungen endokriner Drüsen. Durch die bekannten Untersuchungen von Magnus-Levy[3]) ergab sich für den Morbus Basedowii eine erhebliche Steigerung und für das Myxödem (Fälle von Athyreose und Hypothyreose) eine Herabsetzung des Grundumsatzes. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches betrug in 9 Fällen von Morbus Basedowii 28—80 pCt. des Betrages gesunder Vergleichspersonen von

---

1) Magnus-Levy, in Noorden's Handbuch.
2) Benedict, Journ. of biol. chem. Vol. 18. p. 20.
3) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. S. 258, 269. 1904. Bd. 52. S. 201. Bd. 60. S. 177.

gleichem Gewicht, während für das Myxödem in schweren Fällen eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches auf 53—60 pCt., der Kohlensäureproduktion auf 54—60 pCt. beobachtet wurde. Gleichzeitig wies Magnus-Levy nach, dass Verfütterung von Schilddrüsensubstanz und Präparaten aus derselben eine erhebliche Steigerung des Grundumsatzes zur Folge hatte, dass also durch die Produkte eines innersekretorischen Organes der Ruhegaswechsel modifiziert wird. Die Steigerung war am ausgesprochensten beim Myxödem und bei leichteren Formen von Basedow zutage getreten; bei Gesunden konnte sie ganz fehlen. Auch bei Fettsucht zeigte sich ein relativ niederer Umsatz, der durch Thyreoideamedikation erheblich gesteigert werden konnte. Allerdings blieb bei der Fettsucht, bei der der Grundumsatz in zahlreichen Untersuchungen festgelegt worden ist, stets dahingestellt, wie weit die Herabsetzung des Grundumsatzes nur dem reichlichen Vorhandensein von Fettgewebe zuzuschreiben war, das sich am respiratorischen Stoffwechsel wenig beteiligt, so dass die Kohlensäurebildung und der Sauerstoffverbrauch für das Körpergewicht naturgemäss niedrig ausfallen müssen, indem die Fettleibigen weniger funktionierendes Protoplasma haben.

Die Erforschung des Grundumsatzes bei Störungen innersekretorischer Organe einerseits, die Kenntnis der Wirkung der Hormone oder der Extrakte endokriner Drüsen auf den Gaswechsel andererseits, ergeben zwei sich ergänzende Reihen von Werten, die uns über den Einfluss dieser wichtigen Regulatoren auf den Gesamtstoffwechsel orientieren.

Ueber den Gaswechsel bei anderen als den angeführten Störungen innersekretorischer Organe ist das Untersuchungsmaterial viel spärlicher.

Bei einer Patientin mit Akromegalie konstatierte Magnus-Levy[1]) eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches um etwa 30 pCt. In den 4 Fällen von Akromegalie, die H. Salomon[2]) untersuchte, zeigten zwei, die jedoch gleichzeitig mit Diabetes kompliziert waren, eine Erhöhung des Gaswechsels, während zwei andere Fälle einen normalen Grundumsatz boten. Auch Bernstein[3]) konnte bei zwei Akromegalen normalen Grundumsatz bestimmen, ebenso bei Eunuchoidismus und in einem Fall von hypophysärer Dystrophie, während eine Patientin mit Hypophysengangstumor, aber intakter Hypophyse eine deutliche Herabsetzung des Grundumsatzes erkennen liess. Diese betrug für den Sauerstoffverbrauch etwa 23 pCt., für die Kohlensäureausscheidung etwa 27 pCt. Der Einfluss des Tumors auf den Gaswechsel wird auf eine Schädigung der Zwischenhirnsubstanz zurückgeführt. Endlich hat der Ausfall der Geschlechtsdrüsen auch nur in ganz seltenen Fällen einen herabsetzenden Einfluss auf den Gaswechsel.

---

1) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. S. 194.
2) Salomon, Berliner klin. Wochenschr. 1904.
3) Bernstein, Zeitschr. f. d. ges. Med. 1913. Bd. 1.

Was die Wirkung von Hormonen betrifft, so haben Fuchs und Roth[1]) gezeigt, dass nach subkutaner Adrenalininjektion (1—1,5 mg) bei gesunden Personen der Grundumsatz ansteigt, und dass bei Morbus Addisonii ebenfalls eine erhebliche Vermehrung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe nachweisbar war. Während aber bei normalen Individuen der respiratorische Quotient unbeeinflusst blieb, stieg er bei den Addisonkranken erheblich an (von 0,866 auf 0,910 bzw. 0,878 auf 0,966); diese Erhöhung muss ihren Grund in vermehrter Kohlehydratverbrennung haben. Bernstein[2]) konnte nach Adrenalininjektion bei normalen Individuen, bei Akromegalie und bei Infantilismus mit hyperthyreotischen Erscheinungen ein Ansteigen der Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffbedarfes feststellen von maximal 33 pCt. bzw. 24 pCt. der Werte des Grundumsatzes. Indem die Kohlensäureproduktion jedoch viel rascher anstieg als der Sauerstoffverbrauch, ergab sich in den meisten Fällen eine Steigerung des respiratorischen Quotienten.

Dass Adrenalin, das wie das Produkt der Thyreoidea zu den dissimilatorischen Hormonen gehört, durch seine starken Wirkungen auf die glattmuskulären Organe eine Steigerung des Gaswechsels bedingt, ist ohne weiteres verständlich. Von besonderem Interesse ist aber die Frage, ob der Ausfall der Nebennieren und ihrer Produkte den Ruhegaswechsel zu beeinflussen imstande ist, ähnlich wie ein Ausfall der Thyreoidea sich in einer deutlichen Wirkung auf den Grundumsatz geltend macht. Die Versuche von Fuchs und Roth[3]), die von anderen Gesichtspunkten aus unternommen worden sind, erlauben keinen Schluss auf den Sauerstoffbedarf und die Kohlensäureproduktion pro Kilogramm Körpergewicht bei ihrem Addisonpatienten, da die Angaben über Körpergewicht, Länge und Alter fehlen.

In der Literatur sind Angaben über den Grundumsatz bei Morbus Addisonii, soweit mir bekannt, nicht niedergelegt. Wir haben in zwei Fällen von Morbus Addisonii Respirationsversuche angestellt. Weiter konnte der Grundumsatz bestimmt werden bei einem Fall von schwerster Tetania parathyreopriva, einem Fall von Myasthenie, drei Fällen einer eigentümlichen familiären Fettsucht und in einem Fall von Amenorrhoë.

Leider gelangten die Untersuchungen lange nicht in dem geplanten Masse zur Ausführung, da den Schwerkranken nur eine beschränkte Zahl von Sitzungen zugemutet werden durfte. Auch konnte aus demselben Grunde nur bei zwei der sechs in den letzten Jahren an der Klinik zur Beobachtung gekommenen Addisonkranken der Gaswechsel verfolgt werden.

Zur Technik: Die Versuche wurden alle in nüchternem Zustande ausgeführt, bei absoluter Muskelruhe unter Beobachtung aller bei Respi-

1) Fuchs und Roth, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. Bd. 10. S. 187.
2) Bernstein, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 15. S. 102.
3) Fuchs und Roth, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. Bd. 10. S. 187.

rationsversuchen notwendigen Kautelen. Zur Verwendung gelangten die Apparate von Jaquet[1]) und ein Spirometerapparat[2]), die vergleichbare Werte liefern, wie ich an anderen Orten ausgeführt habe[3]). Die Sauerstoff- und Kohlensäureanalysen wurden stets im Doppel mit dem Apparat von Pettersson-Hoegland ausgeführt. Die Vergleichspersonen sind der Arbeit von Benedict[4]) entnommen. Die Versuchsdauer mit dem Jaquet'schen Apparat betrug meist eine Stunde, mit dem Spirometerapparat 25—30 Minuten.

Die Personen waren für die Bestimmung eingeübt worden und hielten meist ausgezeichnet die absolute Muskelruhe inne, ein Moment, das in den meisten Fällen durch die Art der Krankheit begünstigt wurde. Die Beobachtungen, in denen absolute Muskelruhe nicht durchgeführt werden konnte, haben bei der Berechnung keine Berücksichtigung gefunden. Aus den Krankengeschichten sei nur das im Zusammenhang mit den Respirationsversuchen Wichtige mitgeteilt:

1. Grundumsatz bei Morbus Addisonii.

Fall 1: Frau R., 39 Jahre, 162 cm lang, 63 kg Gewicht beim Eintritt in die Klinik am 26. 12. 1914, 55 kg beim Tode. Seit etwa $1^1/_2$ Jahren wurde die Hautfarbe dunkler, bei gleichzeitiger starker Abnahme der Körperkräfte. Einen Monat vor dem Eintritt wurde der myomatöse Uterus und ein Ovarium exstirpiert. In der letzten Zeit sehr häufig Erbrechen. Es handelt sich um einen typischen Morbus Addisonii mit hochgradiger Adynamie und ganz auffallend starker Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute. Blutdruck 87 mm Quecksilber nach Riva-Rocci. Tod am 24. 2. 1915. Pathologisch-anatomischer Befund: Chronische Tuberkulose beider Nebennieren mit vollständiger Verkäsung derselben. Tuberkulose der Leber und Nieren. Peritonitis fibrosa. Weichteilabszess in der Leistengegend rechts.

Grundumsatz bei Frau R., Morbus Addisonii.

Datum	g CO_2 pro Stunde	g O_2 pro Stunde	Liter CO_2 pro Stunde	Liter O_2 pro Stunde	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute	$\frac{CO_2}{C_2}$	ccm CO_2 pro kg u. Minute	ccm O_2 pro kg u. Minute	Gewicht kg	Temperatur	Puls	Respiration
29. 12. 14	14,74	13,78	7,33	9,64	122,0	160,7	0,764	1,94	2,55	63,0	36,8	84	24
31. 12. 14	13,41	12,32	6,67	8,62	111,0	127,0	0,744	1,71	2,01	63,0	36,8	80	24
5. 1. 15	15,67	14,55	7,98	10.18	132,9	169,6	0,783	2,22	2,69	63,0	37,0	92	29
12. 1. 15	15,19	14,26	7,73	9,98	128.8	166,3	0,773	2,07	2,68	62,0	37,0	92	28
14. 1. 15	14,67	14,02	7,46	9,81	123,8	163,5	0,761	2,01	2,66	61,5	36,4	88	26
16. 1. 15	15,62	14,95	7,95	10,46	132,4	174,3	0,777	2,14	2,83	61,5	36,9	88	28
19. 1. 15	15,40	14,63	7,64	10,24	130,6	170,6	0,766	2,14	2,79	61,0	37,2	88	24
17. 2. 15	12,89	14,06	6,56	9,84	109,3	164,0	0,667	1,99	2,98	55,0	37,2	92	24
17. 2. 15	13,45	14,39	6,85	9,84	116,1	163,9	0,696	2,11	2,98	55,0	—	—	—
Mittel	14,56	14,11	—	—	—	—	0,751	2,04	2,69	—	—	—	—

1) Jaquet, Verhandl. d. Naturforsch. Ges. Basel. 1903. Bd. 15. S. 252.

2) Herrn Dozent A. Gigon möchte ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen für die Ueberlassung des Spirometerapparates der allgemeinen Poliklinik.

3) Pflüger's Arch. 1912. Bd. 147. S. 197.

4) Benedict, l. c.

Als Vergleichspersonen kommen in Betracht[1]): 36jährige Frau von 54,9 kg, 153 cm mit CO_2-Produktion von 2,91 ccm pro Kilogramm in der Minute und O_2-Verbrauch von 3,33 ccm und 21jährige Frau von 62,9 kg und 167 cm mit 2,66 ccm CO_2-Produktion und 2,99 ccm O_2-Verbrauch.

Wird die zweite Vergleichsperson berücksichtigt, so ergibt sich für unsere Patientin eine Herabsetzung der CO_2-Produktion um 24 pCt. und eine solche des O_2-Verbrauchs um 10 pCt. Wird dagegen mit der ersten Person verglichen, was wohl besonders in den späteren Stadien der Krankheit durchaus berechtigt erscheint, so ergibt sich eine noch stärkere Herabsetzung, nämlich für CO_2 um 30 pCt. und für O_2 um 19 pCt.

Unter der grossen Zahl der von Benedict untersuchten Frauen findet sich selbst bei solchen mit hohem Körpergewicht keine, die einen so niedrigen Grundumsatz pro Kilogramm und Minute aufweist wie unsere Addisonpatientin.

Diese Herabsetzung des Grundumsatzes wird ungezwungen auf den Ausfall der Nebennieren zurückgeführt werden dürfen, die sich bei der Sektion als vollständig verkäst erwiesen haben. Der Genitaloperation kommt beim Erhaltenbleiben des einen Ovariums wohl keine wesentliche Bedeutung zu[2]), indem auch bei vollständiger Kastration von den meisten Autoren keine Herabsetzung des Ruhegaswechsels gefunden worden ist; auch bei Patientin 8 am Schluss dieser Arbeit mit Amenorrhoe ergab sich keine Herabsetzung des Grundumsatzes.

Adrenalinversuch bei Frau R., 2. 2. 1915.

9 Uhr morgens 1,5 mg Adrenalin subkutan injiziert. Untersucht wurde der Gaswechsel von 10 Uhr bis 11 Uhr, d. h. von der 60. bis 120. Minute nach der Injektion. Es ergab sich:

	CO_2 pro Std. 20,35 g;		O_2 18,48 g entspr. 173 ccm CO_2 u. 216 ccm O_2		
Nach Adrenalininj. .	CO_2 pro kg u. Min.	2,97 ccm;	O_2 pro kg u. Min.	3,71 ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$: 0,801
Grundumsatz . . .	„ „ „ „ „	2,04 „ ;	„ „ „ „ „	2,69 „	„ : 0,751
Steigerung . . .	CO_2	45,5%;	O_2	37,5%	$\frac{CO_2}{O_2}$: 6,6%

In Uebereinstimmung mit früheren Untersuchern findet nach Adrenalininjektion ein deutliches Ansteigen des Gaswechsels statt. Der Anstieg ist in der zweiten Stunde nach der Injektion noch sehr deutlich ausgesprochen. Ein stärkeres Wachsen der CO_2-Produktion demjenigen des Sauerstoffverbrauchs gegenüber bedingt eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten. Auffallend ist die langdauernde Steigerung des Gaswechsels nach der Injektion. Bei einer Anzahl von Adrenalininjektionen musste wegen starken Brechreizes und motorischer Unruhe der Patientin auf Gaswechselbestimmungen verzichtet werden. In dem ausgeführten Versuch hat sich die Patientin ruhig verhalten, nur trat zeit-

1) Benedict, l. c.
2) Vgl. Magnus-Levy in v. Noorden's Handbuch. S. 418.

weise leichtes Muskelzittern ein. Dass die Erhöhung des Grundumsatzes nur zum Teil durch diese geringfügigen Muskelbewegungen bedingt war, ergibt sich aus Zahlen, die bei starker motorischer Unruhe der Patientin ohne vorausgegangene Injektionen erhalten worden sind. Wir erhielten dabei Werte für CO_2 pro Kilogramm und Minute von 2,47, 2,39, 2,26 ccm; für O_2 3,05, 2,92, 2,87 ccm pro Kilogramm und Minute, also erheblich geringere als nach Adrenalininjektion.

Einfluss der Zufuhr von 50 g Glukose auf den respiratorischen Stoffwechsel bei Morbus Addisonii.

Die Addisonpatientin erhielt 50 g Glukose in Wasser gelöst. Der Gaswechsel wurde in den folgenden 3 Stunden 45 Minuten verfolgt. Während der ganzen Zeit hat sich die Patientin absolut ruhig verhalten.

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 50 g Glukose.

	Zeit	CO_2 g	O_2 g	
	8 Uhr 55 Min.			50 g Glukose per os
Periode 1	8 „ 55 „ bis 9 Uhr 45 Min.	12,97	12,26	
„ 2	9 „ 45 „ „ 10 „ 45 „	16,58	15,31	
„ 3	10 „ 45 „ „ 11 „ 40 „	15,51	13,97	
„ 4	11 „ 40 „ „ 12 „ 40 „	19,22	16,94	
	Dauer 3 Std. 45 Min.	64,28	58,48	
	Nüchternwert für 3 Std. 45 Min. .	54,60	52,91	
	Steigerung	9,68	5,57	

Zufuhr von 50 g Glukose bewirkt also eine Steigerung der Kohlensäureproduktion von 9,7 g, des Sauerstoffverbrauches von 5,6 g. Diese Steigerung entspricht nahezu derjenigen, die Johannsson[1]) und Gigon[2]) nach Zufuhr von 50 g Glukose bei gesunden Personen erhalten haben.

Es liegt demnach bei vollständigem Nebennierenausfall keine Veränderung der unmittelbaren Verwertung zugeführter Glukose vor.

Fall 2, Addison: 29jähriger Mann von 44 kg Gewicht und 164 cm Länge. Auch hier handelt es sich um einen Patienten mit typischem Morbus Addisonii, der in den letzten Tagen seines Lebens untersucht worden ist. Blutdruck 98 mm Hg nach Riva-Rocci in der Arteria brachialis am 6. 5. Daneben bestand ausgesprochener Exophthalmus und eine weiche Struma leichten Grades. Der Lidschlag war etwas selten, mit dem linken Auge war die Konvergenz schlecht. Gräfe negativ. Der Patient hatte stets feuchte Hände, die Pulsfrequenz war dauernd leicht erhöht und betrug meist um 90; auch zeigte der Kranke ein etwas aufgeregtes Wesen.

Die Sektion am 7. 5. ergab vollständige tuberkulöse Verkäsung beider Nebennieren; Tuberkulose der rechten Lungenspitze; Status thymolymphaticus; braune Atrophie des Herzens; Struma parenchymatosa leichten Grades.

---

1) Johannsson, Skand. Arch. f. Physiol. 1908. Bd. 21. H. 1.
2) Gigon, Habilitationsschrift. Basel 1911.

Grundumsatz bei 29 jährigem Mann, Morbus Addisonii.

Datum	g CO_2 pro Stunde	g O_2 pro Stunde	Liter CO_2 pro Stunde	Liter O_2 pro Stunde	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute	$\frac{CO_2}{O_2}$	ccm CO_2 pro kg u. Minute	ccm O_2 pro kg u. Minute	Gewicht kg	Temperatur	Puls	Respiration
29. 4. 16	21,41	18,18	10,89	12,72	181,5	212,0	0,857	3,86	4,51	47,0	36,6	92	22
29. 4. 16	20,82	18,13	10,59	12,72	176,5	212,0	0,835	3,76	4,51	47,0	—	—	—
29. 4. 16	21,39	18,13	10,86	12,72	181,0	212,0	0,858	3,85	4,51	47,0	—	—	—
6. 5. 16	19,10	15,91	9,72	11,11	162,0	185,2	0,873	3,60	4,11	45,0	36,8	80	20
6. 5. 16	20,17	16,19	10,26	11,04	171,0	184,0	0,927	3,80	4,10	45,0	—	—	—
Mittel	—	—	—	—	—	—	0,870	3,77	4,35	—	—	—	—

In diesem Fall wird durch den Nebennierenausfall keine Herabsetzung des Grundumsatzes bedingt. Die erhaltenen Werte liegen an der oberen Grenze der normalen, wenn wir als Vergleichsperson einen 17 jährigen Mann von 165 cm Länge und 49,3 kg Gewicht mit 3,81 ccm CO_2-Produktion pro Kilogramm und Minute und 4,65 ccm O_2-Verbrauch wählen. Die relativ geringfügigen tuberkulösen Prozesse in den Lungen konnten kaum einen wesentlichen Einfluss auf den Ruhegaswechsel ausüben, besonders da der Patient zur Zeit der Untersuchungen afebril gewesen ist.

Dagegen dürfte für die Beurteilung des Grundumsatzes das Vorhandensein leichter Basedowsymptome von grosser Wichtigkeit sein und eine Erklärung dafür bieten, dass bei dem Kranken so hohe Gaswechselwerte gefunden worden sind. Es ist wahrscheinlich, dass die hyperthyreotischen Erscheinungen eine eventuelle Herabsetzung des Grundumsatzes überkompensiert haben. Dadurch löst sich der scheinbare Widerspruch zwischen den niedrigen Werten in Fall 1 und den relativ hohen Werten in Fall 2. Auch im zweiten Fall könnte von einer Herabsetzung des Gaswechsels gesprochen werden, indem trotz Vorhandenseins deutlicher hyperthyreotischer Erscheinungen eine deutliche Steigerung ausgeblieben ist. Wenn auch aus zwei Beobachtungen keine allgemeinen Schlüsse zu ziehen sind, so machen es diese Befunde doch sehr wünschenswert, den Grundumsatz in weiteren Fällen von Morbus Addisonii zu bestimmen, um festzustellen, ob es sich bei unserem Befunde um eine vereinzelte Feststellung handelt, oder ob der Beobachtung eines herabgesetzten Ruhewechsels bei Morbus Addisonii allgemeinere Gültigkeit zukommt.

2. Grundumsatz bei Tetania parathyreopriva und bei Myasthenia gravis.

Während der Eiweiss- und Mineralstoffwechsel bei diesen beiden Krankheiten schon vielfach bearbeitet worden ist, liegen Gaswechseluntersuchungen am Menschen meines Wissens nicht vor.

In Fällen von Tetania parathyreopriva, bei denen es sich um einen vollständigen Ausfall der Epithelkörperchen handelt, und die, wie in unserem Fall, oft mit sehr ausgesprochenen trophischen Störungen einhergehen, würde die Vermutung nahe liegen, dass ausser den beobachteten Ernährungsstörungen in ektodermalen Gebilden, die kaum

geringer sind als bei schwerem Myxödem, auch der Gesamtstoffwechsel, d. h. der Ruheumsatz der lebenden Zellen, wie er im Gaswechsel zum Ausdruck kommt, herabgesetzt sei. Diese Vermutung trifft nach den erhaltenen Zahlen nicht zu, indem zwar ein niedriger Grundumsatz ermittelt wurde, wie er jedoch auch von normalen Vergleichspersonen erreicht wird.

Die Störung, die der Myasthenie zugrunde liegt, ist noch unbekannt; es sind verschiedene Drüsen mit innerer Sekretion, wie Epithelkörperchen und besonders Thymus für die Krankheitserscheinungen, die im wesentlichen in hochgradiger Ermüdbarkeit der willkürlichen Muskulatur bestehen, verantwortlich gemacht worden.

Die Bedeutung der relativ häufig beobachteten lymphozytären Infiltrate in der Muskulatur ist noch strittig. Eine aus dem Quadriceps femoris unserer Patientin exzidiertes Muskelstück zeigte normale Querstreifung, keine Verfettung, keine Vermehrung der Sarkolemmkerne. Das Interstitium zeigte keine Veränderungen. Die Muskulatur des Quadrizeps war also mikroskopisch normal. An anderen Stellen konnte keine Exzision der Muskulatur vorgenommen werden.

Fall 3, Tetanie: 36jährige Hausfrau von 64 kg und 160 cm Länge. 1908 Strumektomie. Im Mai 1912 sehr schwere Operation wegen Strumarezidivs. Im Anschluss daran rasch sich entwickelnde Tetanie. Kurzdauernde Besserung des Zustandes nach Epithelkörperchentransplantation. Seit Oktober 1912 wieder Verschlimmerung der Tetanie und Ausbildung ausgesprochener trophischer Störungen: Haut trocken, rissig, spröde, starker Haarausfall, zunehmende radspeichenförmige Linsentrübung bis zu vollständiger Katarakt. In den letzten Monaten macht sich gleichzeitig eine gewisse psychische Stumpfheit bemerkbar. Chvostek schon bei leisem Bestreichen der Wangen auslösbar. Trousseau fas augenblicklich eintretend bei Kompression des Nervengefässbündels im Sulcus bicipitalis. Elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven stark erhöht. Sehr häufig spontane Krämpfe mit typischer Geburtshelferhandstellung in beiden oberen Extremitäten, nicht selten Streckkrämpfe der Beine. Die Patientin ist am 11. 3. 1917 an Herzinsuffizienz gestorben. Bei der Autopsie konnte trotz sorgfältigen Suchens und mikroskopischer Untersuchung aller nur irgendwie verdächtiger Gebilde kein Epithelkörperchen gefunden werden. Es bestand eine mässig starke parenchymatöse Struma.

Grundumsatz bei Frau L., Tetania parathyreopriva.

Datum	g CO_2 pro Stunde	g O_2 pro Stunde	Liter CO_2 pro Stunde	Liter O_2 pro Stunde	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute	$\frac{CO_2}{O_2}$	ccm CO_2 pro kg u. Minute	ccm O_2 pro kg u. Minute	Gewicht kg	Temperatur	Puls	Respiration
13. 5. 16	16,11	12,75	8,205	8,387	136,7	139,8	0,918	2,53	2,59	54,0	36,5	84	20
13. 5. 16	16,78	15,7	8,54	10,02	142,3	167,0	0,810	2,64	3,09	54,0	36,3	92	20
22. 5. 16	15,6	12,9	7,94	9,01	132,3	150,1	0,861	2,45	2,78	54,0	36,6	88	20
22. 5. 16	16,6	13,4	8,44	9,36	140,6	156,0	0,903	2,60	2,93	54,0	36,6	84	19
22. 5. 16	17,9	14,7	9,12	10,26	152,0	171,0	0,889	2,82	3,19	54,0	—	—	—
6. 6. 16	17,0	13,2	8,64	9,22	144,0	154,0	0,937	2,67	2,85	54,0	36,7	82	20
6. 6. 16	17,5	15,6	8,91	10,94	149,0	182,0	0,815	2,76	3,37	54,0	—	—	—
Mittel	16,78	13,98	—	—	—	—	—	**2,64**	**2,99**	—	—	—	—

Vergleichsperson 31jährige Frau, 155 cm Länge, 53,6 kg, 2,84 CO_2 und 3,33 O_2
„ 38 „ „, 159 „ „, 59,5 „, 2,25 „ „ 2,91 „

Die Werte für den Grundumsatz bei der Tetaniepatientin fallen demnach in normale Grenzen.

Fall 4, Myasthenia gravis: 30jährige Weissnäherin von 158 cm Länge und 55 kg Gewicht, seit 1906 wegen Myasthenia gravis in Behandlung. Die Krankheit begann mit Müdigkeit in den Augenmuskeln, Auftreten von Doppelbildern und von Ptose der Lider am Abend. Die Augen ermüdeten sehr leicht bei der Arbeit, so dass Pat. häufig aussetzen musste; doch trat schon nach wenigen Minuten wieder Besserung ein. Bald zeigte sich die gleiche rasche Ermüdbarkeit auch beim Sprechen, so dass die Stimme bald näselnd und tonlos wurde. Auch beim Schlucken erlahmte die Muskulatur schnell, so dass gegen Schluss des Essens die Bissen oft mit Wasser heruntergeschwemmt werden mussten; auch gelangten die Speisen häufig in die Nase. Zur Zeit der Respirationsversuche bestanden alle diese Erscheinungen in ausgesprochenem Masse; die leichte Ermüdbarkeit erstreckte sich aber auch auf die Muskulatur des Nackens, des Rumpfes und der Extremitäten. Bei faradischer und galvanischer Reizung zeigte sich typische myasthenische Reaktion. Trophische Störungen irgendwelcher Art waren keine vorhanden. Langdauernde Medikation mit Thyreoideatabletten und Thymusextrakt war ohne Einfluss auf die Erscheinungen geblieben.

Grundumsatz bei Myasthenie.

Datum	g CO_2 pro Stunde	g O_2 pro Stunde	Liter CO_2 pro Stunde	Liter O_2 pro Stunde	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute	$\frac{CO_2}{O_2}$	ccm CO_2 pro kg u. Minute	ccm O_2 pro kg u. Minute	Gewicht kg	Temperatur	Puls	Respiration
8. 6. 16	15,7	15,7	7,98	10,97	133,0	183,0	0,728	2,42	3,33	55,0	36,5	100	20
13. 6. 16	15,81	15,55	8,05	10,88	134,0	181,0	0,740	2,43	3,29	55,0	36,4	92	22
13. 6. 16	17,07	14,25	8,70	9,97	145,0	166,0	0,873	2,63	3,02	55,0	—	—	—
Mittel	—	—	—	—	—	—	—	**2,49**	**3,31**	—	—	—	—
Vergleichsperson 26 jährige Frau, 164 cm								2,49	3,31	53,8	—	—	—

Die Nüchternwerte für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion stimmen vollständig überein mit denjenigen der Vergleichsperson. Der Grundumsatz muss als normal gelten. Diese Feststellung ist auffallend im Hinblick darauf, dass die Muskulatur die Hauptmenge des funktionierenden Protoplasmas darstellt, und gerade die Muskulatur bei Myasthenie in erster Linie beteiligt erscheint.

3. Grundumsatz bei schwerer familiärer Fettsucht.

Fälle 5—7: Es handelt sich um drei Brüder, Emil H. von 17 Jahren mit 175 kg, 170 cm Länge, Ernst, 15jährig, mit 116 kg, etwa 165 cm, Walter, 93,5 kg, die sich auf dem Basler Jahrmarkt sehen liessen. Von 12 Geschwistern sind 5 fettleibig, 7 normal. Die Fettentwicklung soll schon in den ersten Lebensjahren sehr ausgesprochen gewesen sein und die Kinder haben daher erst mit etwa 2 Jahren gehen gelernt. Die Fettentwicklung ist besonders im Bereich der Extremitäten und des Abdomens ausserordentlich reichlich. Stellenweise ist das Fettgewebe lipomatös angeordnet, nirgends jedoch druckempfindlich, dagegen ausserordentlich weich anzufühlen. Bei dem 17jährigen Mann besteht ein leichter Schnurrbart, die Achselhaare sind spärlich entwickelt, die Crines pubis dagegen ziemlich reichlich, doch besteht

keine Behaarung der Mittellinie des Abdomens, Genitalien eher klein. Die Mammae machen infolge der überquellenden Fettmassen einen weiblichen Eindruck; es besteht eine leichte, diffuse, weiche Struma. Im Röntgenbild erwies sich die Sella turcica als normal, an den übrigen Organen liessen sich keine krankhaften Erscheinungen nachweisen. Es handelt sich nach Anamnese und Befund zweifellos um endogene, familiäre Fettsucht. Die beiden jüngeren Brüder haben einen noch ausgesprocheneren femininen Habitus, glichen aber sonst vollständig dem älteren Bruder; sie fühlen sich vollständig wohl, haben nur bei raschen Bewegungen Atemnot. Der Appetit ist gut, er soll jedoch nicht grösser sein als bei normalen Individuen. Die Aufnahme von Getränken ist gering. Schwitzen tritt nur selten auf, angeblich nur bei grosser Hitze. Die Intelligenz scheint ziemlich gut entwickelt zu sein.

Es konnten im ganzen nur 4 Bestimmungen ausgeführt worden; da sich aber die Versuchspersonen ohne Vorübung ausserordentlich ruhig verhielten, wie schon aus den niedrigen Zahlen zu ersehen ist, so dürften die Werte dem wirklichen Grundumsatz nahe kommen. Die Bestimmungen sind morgens für Emil 14 Stunden, für die beiden anderen 15 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme ausgeführt worden.

Grundumsatz bei familiärer Fettsucht.

Datum	g CO_2 pro Stunde	g O_2 pro Stunde	Liter CO_2 pro Stunde	Liter O_2 pro Stunde	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute	$\frac{CO_2}{O_2}$	ccm CO_2 pro kg u. Minute	ccm O_2 pro kg u. Minute	Gewicht kg
				Emil H., 17 Jahre.						
Nov. 1916	40,42	33,1	20,57	23,19	343,0	386,5	0,887	1,96	2,22	175,0
	35,8	30,8	17,64	21,56	294,0	359,4	0,818	1,868	2,05	—
Mittel	38,1	31,9	—	—	318,0	373,0	—	1,82	2,14	—
				Ernst H., 14 Jahre.						
Nov. 1916	26,0	21,2	13,24	14,80	220,6	246,7	0,894	2,36	2,63	93,5
				Walter H., 15 Jahre.						
Nov. 1916	30,93	24,27	15,75	17,69	262,5	294,8	0,891	2,26	2,54	116,0

Die drei Fälle von typischer konstitutioneller familiärer Fettsucht sind deshalb von besonderem Interesse, weil sie gewissermassen drei Grade der gleichen Anomalie darstellen. Wenngleich die Kohlensäureproduktion mit 32 g pro Stunde und der Sauerstoffverbrauch mit 38 g bei dem schwersten der Individuen absolut sehr hohe Werte erreicht und auch für die beiden weniger schweren Brüder noch bedeutend höhere Zahlen erreicht werden als bei gleich grossen normalen Individuen, so reduziert sich der Gaswechsel pro Kilogramm durch das gewaltige Körpergewicht ganz ausserordentlich.

Wenn wir die Zahlen für die schwerste der drei Versuchspersonen mit den von anderen Autoren bei Adipositas universalis vergleichen, so fallen die Zahlen für den Sauerstoffverbrauch nahezu zusammen mit dem niedrigsten publizierten Werte, indem die 133 kg schwere Patientin von Magnus-Levy[1]) 2,12 ccm Sauerstoff pro Kilogramm verbrauchte.

1) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60.

Die Werte für den Sauerstoffverbrauch der beiden anderen fettsüchtigen Individuen decken sich mit den von Staehelin[1]) bei einem 91 kg schweren Patienten erhaltenen Sauerstoffverbrauch von 2,55 kg in der Minute.

Die drei Fälle ein und derselben Anomalie illustrieren sehr hübsch, dass dem Fettgewebe zwar ein geringer Anteil am Grundumsatz zukommt, dass seine Beteiligung am Gesamtruhegaswechsel aber wegen seiner grossen Menge doch deutlich zum Ausdruck kommt, indem der Sauerstoffverbrauch bei dem 175 kg wiegenden Mann, dem schwersten bisher untersuchten, mit 373 ccm in der Minute an der oberen Grenze der zahlreichen in der Literatur niedergelegten Werte liegt. Er wird durch den Sauerstoffverbrauch von 414 ccm in der Minute des 126 kg schweren Patienten von Jaquet und Svenson[2]) übertroffen. Der 149 kg schwere Patient von Haussleiter[3]) kann als Vergleichsperson nicht in Betracht kommen, da die Bestimmungen am sitzenden Patienten ausgeführt worden sind,

Die erhaltenen Zahlen fallen zwar in den Rahmen der zahlreichen früheren Werte bei fettsüchtigen Individuen. Immerhin müssen die Werte als sehr niedrig bezeichnet werden, in Anbetracht dessen, dass es sich um drei sehr jugendliche, wachsende Individuen handelt. Man wird deshalb kaum fehl gehen, wenn man eine geringe Herabsetzung des Energiewechsels als wahrscheinlich annimmt. Eine Herabsetzung, die sich allerdings zahlenmässig sehr schwierig ausdrücken lässt. Eine Untersuchung des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme, die über diesen Punkt wohl weitere Aufschlüsse geben würde, konnte leider nicht ausgeführt werden.

4. Grundumsatz bei Amenorrhoe.

Fall 8: Zum Schluss sei noch eine Beobachtung angeführt bei einer 26jährigen Frau von 81 kg Gewicht und 168 cm Länge mit Amenorrhoe infolge einer schweren, in der Kindheit durchgemachten Peritonitis. Die Patientin ist gut entwickelt, lebhaft, die sekundären Geschlechtsmerkmale sind vorhanden, wenn auch nicht besonders stark ausgeprägt. Gynäkologisch sind kleine Ovarien nachgewiesen.

Die Versuchsperson fühlt sich durchaus wohl, ihr Gewicht hat in den letzten Jahren trotz sehr ausgiebiger Körperbewegung beständig zugenommen.

Grundumsatz bei Amenorrhoe.

Datum	g CO_2 pro Stunde	g O_2 pro Stunde	Liter CO_2 pro Stunde	Liter O_2 pro Stunde	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute	$\frac{CO_2}{O_2}$	ccm CO_2 pro kg u. Minute	ccm O_2 pro kg u. Minute	Gewicht kg
Okt. 1916	26,8	23,6	13,35	16,58	222.5	276,3	0,805	2,75	3,41	81,0
	24,4	21.42	12,43	14,99	207,1	250,0	0,850	2,55	3,09	81,0
Mittel	—	—	—	—	—	—	—	2,65	3,25	—

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65. S. 425.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. S. 375.
3) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 17. S. 418.

Vergleichsperson 27jährige Frau von 65,5 kg, 171 cm, mit 2,71 ccm Kohlensäureproduktion und 3,09 ccm Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht.

Der Grundumsatz bei der amenorrhoischen Patientin hält sich in normalen Grenzen.

Zusammenfassung.

1. In einem Fall von Morbus Addisonii wurde eine deutliche Herabsetzung des Grundumsatzes nachgewiesen. Adrenalininjektion hatte ein bedeutendes Ansteigen des Gaswechsels und des respiratorischen Quotienten zur Folge. Diese Steigerung ist in der zweiten Stunde nach der Injektion noch sehr ausgesprochen. Zufuhr von Glukose bedingt bei derselben Patientin die gleiche Erhöhung der Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffverbrauches wie bei normalen Individuen.

2. In einem Fall von Morbus Addisonii mit hyperthyreotischen Erscheinungen liegt der Grundumsatz an der oberen Grenze des normalen.

3. In je einem Fall schwerster parathyreopriver Tetanie und Myasthenie erwies sich der Grundumsatz als normal.

4. Drei Fälle einer eigentümlichen familiären Fettsucht, darunter der schwerste bisher untersuchte Fettleibige, zeigen einen niederen Gaswechsel pro Kilogramm Körpergewicht. Die Zahlen bewegen sich an der unteren Grenze der in der Literatur niedergelegten Werte.

5. In einem Fall von Amenorrhoe infolge von Peritonitis bei Adipositas leichten Grades erwies sich der Grundumsatz als normal.

XIV.

Aus der II. med. Abt. des Bürgerspitals und dem Festungslazarett 18 zu Strassburg i. Els. (Chefarzt: Geh.-Rat Prof. Arnold Cahn).

Die Behandlung der Lungenentzündung mit subkutanen Chinininjektionen.

Von

Carl E. Cahn-Bronner.

(Mit 9 Kurven im Text.)

In den letzten Jahren, wo die Chemotherapie mit dem Optochin neue Aussichten auf eine erfolgreiche Behandlung der Lungenentzündung eröffnet hat, sind Versuche, den Verlauf der Pneumonie durch subkutane Chinininjektionen zu kupieren oder sonstwie günstig zu beeinflussen, die Arnold Cahn schon vor Jahren begonnen hatte, an neuem grösseren Material wieder aufgenommen worden. Während das Chinin bei oraler Zuführung, wie es schon früher von Huss (1), Jürgensen (2), See (3) und anderen angewandt wurde, höchstens als Antipyretikum oder Tonikum symptomatisch sich zu bestätigen imstande war, zeigte sich bei möglichst frühzeitiger subkutaner Zuführung eine auffallende Einwirkung auf den gesamten Krankheitsverlauf der Pneumonie. Dabei fehlen dem Chinin in den hier angewandten Dosen im Gegensatz zum Optochin die Nebenwirkungen völlig. Aufrecht (4) hat 1899 zuerst über die Erfolge der Chinininjektionen bei schweren Fällen von Pneumonie berichtet und damals schon die Ansicht vertreten, dass „der Wert des Chinins weniger in seiner die Temperatur herabdrückenden Wirkung, als in seiner spezifischen Einwirkung auf die Krankheitserreger bezw. deren Produkte liege“. Dies hat dann Petzold (5) an grossem Material näher begründet. Das Gemeinsame der therapeutischen Versuche von Cahn und Aufrecht ist die Auffassung einer spezifischen Wirkung, der Unterschied liegt in der Anwendungsweise. Aufrecht injizierte Chinin meist nur bei schweren Fällen mit zweifelhafter Prognose, und nur auf der Höhe der Erkankung, wodurch die Allgemeinerscheinungen gebessert und die Mortalität herabgesetzt wurde. Cahn gab Chinin möglichst frühzeitig und erzielte neben der Hebung des Gesamtzustandes und der geringeren Sterblichkeitsziffer eine Abkürzung der Fieberdauer, häufig liess sich sogar die Krankheit kupieren. Jetzt nachdem durch Morgenroth (6) und seine Mitarbeiter die ganze Frage der Chemotherapie der

bakteriellen und speziell der Pneumokokkenerkrankungen theoretisch so gut fundiert wurde, ist die Möglichkeit einer spezifischen Therapie der Lungenentzündung unserem Verständnis viel näher gerückt. Theoretischer Forschung entsprungen hat die Optochinbehandlung auf das Tierexperiment gestützt aus dem Laboratorium ihren Eingang in die praktische Medizin gefunden —; die Chininbehandlung aber nahm vom Krankenbett aus klinischen Erfahrungen und ärztlicher Beobachtung ihren Ausgang. Bei der nahen chemischen Verwandtschaft des Aethylhydrokupreins und des Chinins und der Aehnlichkeit, mit der ein therapeutischer Erfolg zum Ausdruck kommt, liegt es von vornherein nahe, trotz mancher dagegen sprechender Experimente an eine ähnliche spezifische Wirkungsweise des Chinins zu denken, wie Morgenroth sie für das Optochin zum ersten Mal erwiesen hat.

Will man einen therapeutischen Erfolg behaupten, so muss man den Einwänden zu entgehen suchen, dass zufällige Besonderheiten im Verlauf der Pneumonie als Erfolg der Therapie dargestellt werden. Zweifellos entbehren nicht wenige der klinischen Arbeiten über Optochin in dieser Beziehung der nötigen Kritik. Um die bekannten, mitunter recht erheblichen individuellen und epidemiologischen Verschiedenheiten der Pneumonie auszuschalten, ist es unbedingt geboten, sich erst ein Urteil zu erlauben, wenn man eine genügend grosse Zahl von Fällen, die sich ausserdem über einen grösseren Zeitraum erstrecken müssen, beobachtet hat. Unerlässlich sind Kontrollfälle. Bei der Fülle des Materials war uns die Möglichkeit gegeben, die Resultate durch Benutzung gleichzeitiger und gleichgearteter Kontrollfälle zu stützen: Es wurden von gleichzeitig oder kurz nacheinander eingelieferten Kranken jeweils der eine mit, der andere ohne Chinin behandelt, und ebenso wurden bezüglich der Altersklassen und gewisser konstitutioneller Besonderheiten (Astheniker, Latent-Tuberkulöser, Emphysematiker, Atherosklerotiker usw.) Gruppen zu 2 oder 4 gebildet, wovon die Hälfte mit Chinin behandelt, die andere als Kontrolle benutzt wurde. So hoffte man dem oft erhobenen Einwand zu entgehen, als lägen zufällige oder epidemiologische oder konstitutionelle Verschiedenheiten vor, die an und für sich einen differenten Verlauf der Pneumonie bedingen könnten.

Es wurden von insgesamt 344 Fällen, die über 4 Jahre verstreut sind, 156 mit Chinin behandelt, 188 dienten als gleichzeitige Kontrollfälle. Bei ungefähr gleichem Durchschnittsalter sind ausser den Kindern alle Altersklassen von 14—82 Jahren vertreten. 110 Erkrankungen bei Soldaten geben dem männlichen Geschlecht ein starkes Uebergewicht. Es sind schwere und leichte Fälle, was ja in den ersten Tagen des Krankseins kaum bindend zu entscheiden ist, aber nur sichere fibrinöse Pneumonien behandelt worden. War bei dem notwendig frühzeitig einsetzenden Beginn der Behandlung die Diagnose noch nicht völlig gesichert, so wurde sie entweder durch den weiteren Verlauf geklärt oder bei Kupierung der Krankheit vor dem Röntgenschirm sichergestellt. Alle irgendwie zweifelhaften Fälle sind bei dieser Zusammenstellung weggelassen.

Auch in der Beurteilung einer vorzeitigen Entfieberung muss man sehr kritisch vorgehen, da eine unscharfe Zählung der Fiebertage leicht Erfolge vortäuschen kann. Als „abgekürzt“ wird in dieser Arbeit der Fieberverlauf nur dann bezeichnet, wenn

4mal 24 Stunden nach dem Schüttelfrost der Kranke endgültig entfiebert ist. „Kupiert“ wird die Pneumonie nur dann genannt, wenn innerhalb dieser 4 ersten Tage auf eine einmalige Chinininjektion hin sofort, das heisst innerhalb 24 Stunden nach der Einspritzung, die endgültige Krise eingetreten ist. Dieser Massstab ist strenger als der in den meisten Optochinarbeiten übliche, doch erscheint er notwendig. Denn nach 5 Tagen trat bei den Kontrollfällen bereits in 14,6 pCt. aller Fälle die spontane Entfieberung ein, während von Ephemera- oder Abortiv-Pneumonien bei nicht Eingespritzten nur 3,6 pCt. gezählt wurden. Deshalb dürfen bei einer Krise am 5. Tag nur bei starkem prozentualem Ueberwiegen, wenn also sehr viel, mehr Fälle als 14,6 pCt. bereits entfiebert sind, diese also „wahrscheinlich beeinflusst“ bezeichnet werden. Später, nach dem 5. Tag kann jederzeit die spontane Krise oder Lysis einsetzen, so dass von einem Einfluss der Therapie im Gegensatz zu einer Reihe der Arbeiten über Optochin sicher nicht mehr gesprochen werden darf.

Die Menge von 0,5 g Chinin. muriat. hat sich als völlig ausreichende Einzeldose erwiesen; diese wird so frühzeitig wie möglich injiziert. Da sich bei Resorption aus dem Magen und Darm nicht ein einziges Mal eine ähnliche Wirkung gezeigt hat, so muss ein prinzipieller Unterschied zwischen enteraler und parenteraler Zufuhr angenommen werden; diese Tatsache ist zum Ausgangspunkt ausführlicher physiologisch-chemischer Untersuchungen gemacht worden. Zahlreiche Versuche ergaben als empfehlenswerteste Dosierung je 0,5 g Chinin zunächst 2 Tage hintereinander und wenn nötig nochmals nach 24 stündiger Pause, so dass am ersten, zweiten und vierten oder am zweiten, dritten und fünften Tage je 0,5 g Chinin gegeben wird und zwar am besten intramuskulär in die Oberschenkel. Bleibt damit der Erfolg aus, so wird er auch mit grösseren oder häufigeren Dosen nicht erzwungen. Um die Wasserlöslichkeit des Chinins zu erhöhen, wird es als Chinin-Urethan nach der Formel

Chinin. muriat. 0,5
Urethani 0,25
Aquae dest. 5,0

oder als Chinin. dihydrochlor. carbamidat. (Amphiolen von Merck) injiziert. In der ersten Form kann von derselben Lösung öfters Gebrauch gemacht werden, etwa ausgefallenes Chinin wird ohne Schaden durch leichtes Erwärmen wieder gelöst. Die Lösung darf keinesfalls angesäuert werden, Harnstoffzusatz anstatt Urethan ändert nichts an der Wirkung. Dass grössere Dosen bis 1,0 g und diese auch viele Tage hintereinander injiziert nichts schaden, haben zahlreiche Versuche ergeben, und ist ja von der Malariatherapie her bekannt.

Resultate.

Der auffälligste Erfolg ist zunächst die **Besserung des Allgemeinzustandes.** Diese kann mitunter so weit gehen, dass sich der typische Habitus des Pneumonikers ganz verliert. Es springt dies häufig schon nach so kurzer Zeit so sehr in die Augen, dass erfahrene Kliniker daran geradezu intuitiv eine eigenartige Wirkung des Chinins erkannten und von dieser Beobachtung ausgehend ihre weiteren Versuche anstellten.

Es tritt diese Erscheinung bei früh und spät in Behandlung genommenen Fällen auf und macht sich auch bemerkbar, wenn die Krankheit nicht vorzeitig beendet wird, so dass auch in diesem Falle noch ein sehr schätzenswerter Erfolg zu verzeichnen sein kann. Die Hebung des Allgemeinbefindens äussert sich in erster Linie in einer Verminderung der Dyspnoe, und es scheint ihr in der Hauptsache eine günstige Einwirkung auf das Zirkulationssystem zu Grunde zu liegen. Denn es ist sicher, dass die Dyspnoe weniger durch Verringerung der Atemfläche als durch die Störung der Zirkulation bedingt ist, welche man sie nicht auf die vermehrten Widerstände im Lungenkreislauf als auf toxische Schädigung des Herzens und der Gefässmuskeln beziehen muss. Greift doch gerade am Herzmuskel selber die Toxinwirkung (8) bei der Pneumonie in erster Linie an, deshalb ist es durchaus verständlich, wenn sich gerade hier eine, wie wir annehmen, gegen die Infektion selbst gerichtete Therapie erfolgreich erkennbar macht. Der Puls wird sehr bald langsamer und voller, das Sinken der Pulszahl steht öfters im Gegensatz zum Steigen des Fiebers. Regelmässige Blutdruckmessungen haben keinen Unterschied zwischen Chinin- und Kontrollfällen ergeben, doch war die Bekämpfung von Zuständen von Herzschwäche nach den Chinininjektionen viel seltener notwendig. Digitalis wurde, um klare Verhältnisse zu haben, überhaupt weggelassen. Die Hebung des Allgemeinzustandes macht sich dann rasch an der Stimmung des Kranken, am besseren Schlaf und reichlicherer Nahrungsaufnahme bemerkbar.

Auch in fast allen Arbeiten über Optochin ist eine auffällige Besserung des Allgemeinbefindens betont, es tritt hier offensichtlich eine ähnliche Wirkung auf analogem Wege in die Erscheinung.

Die Mortalität wird durch die Chininbehandlung sehr günstig beeinflusst: Von den mit Chinin behandelten Fällen starben 6,4 pCt., von den Kontrollfällen 25 pCt., nach Abzug der moribund eingelieferten 20 pCt. Die Sterblichkeit wurde also bei annähernd gleichem Durchschnittsalter auf ein Drittel bis ein Viertel herabgesetzt.

Aehnlich gute Resultate hat Aufrecht (4), der in einer eigenen 15 Jahre umfassenden Statistik eine mittlere Mortalität von 17,4 pCt. mitteilt, welche nach Einführung der Chinintherapie in den nächsten 2 Jahren sprungweise auf 6,6 und 8,2 pCt. herunterging. Ebenso sank bei Petzold (5) die Sterblichkeit auf ein Viertel bis ein Drittel der in derselben Stadt gleichzeitig beobachteten Todesfälle an Lungenentzündung.

Während nun Aufrecht aus dem gebesserten Allgemeinzustand sowohl dieses Zurückgehen der Sterblichkeitsziffer ableitet, wie auch seine Ansicht der spezifischen Wirkung des Chinins begründet, soll hier, wo auf frühzeitigen Behandlungsbeginn der Hauptwert gelegt wird, die **vorzeitige Entfieberung** in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt werden.

Da die Gefahr bei der Pneumonie vom Versagen des Herzenz droht und naturgemäss umso grösser wird, je länger die Toxine einwirken, so

muss die vorzeitige Krise oder Lysis für den Ausgang der Krankheit und für die Sterblichkeitsziffer von der grössten Bedeutung sein. Andererseits, wenn die Krise nach der allgemeinen Annahme in dem Augenblick eintritt, wo die Abwehrkräfte des Körpers der Infektion Herr werden, so spricht ein schnellerer Sieg des Organismus nach den Chinininjektionen dafür, dass das Chinin helfend auf die Seite der Abwehrmassnahmen gegen die Infektion in den Kampf eingegriffen hat. Und tatsächlich gelang es in 60 pCt. aller **Frühfälle** eine vorzeitige Entfieberung herbeizuführen, d. h. 60 pCt. all der am 1., 2. oder 3. Krankheitstag in Behandlung gekommenen Fälle waren vor Ablauf der ersten 4 mal 24 Stunden entfiebert. Bei einem Viertel der Fälle wurde eine direkte Koupierung der Krankheit erreicht. Die Tabelle 1 enthält früh und spät in Behandlung genommene Fälle von Pneumokokkenpneumonien und zeigt schlagend, wie sehr die Abkürzung des Krankheitsverlaufs von dem frühzeitigen Beginn der Behandlung abhängt. Nach Chinininjektionen innerhalb der ersten 24 Stunden sind 84 pCt. aller Fälle vorzeitig entfiebert, von später injizierten etwa 50 pCt. Bemerkenswert ist die grosse Zahl der kupierten Fälle: ein Drittel der vom ersten Tag ab behandelten, wo also der einmaligen Chinininjektion eine sofortige endgültige Entfieberung folgte.

Tabelle 1.

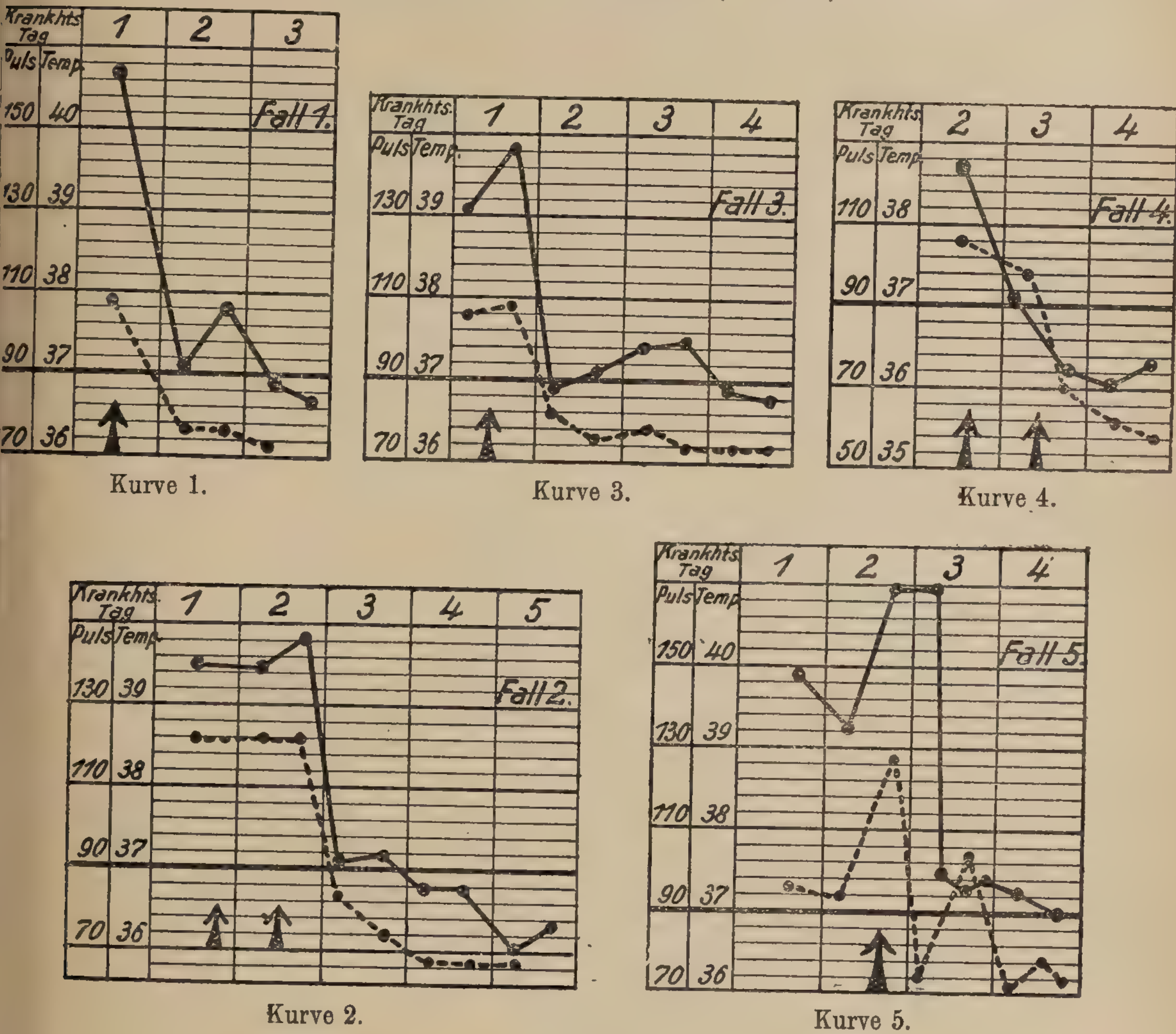
	Tag der ersten Einspritzung	Zahl der Fälle	Kupiert pCt.	Es entfieberten vor Ablauf des 1. Tages pCt.	2. Tages pCt.	3. Tages pCt.	4. Tages pCt.	Abortivpneumonien bei den Kontrollfällen pCt.	Vor Ablauf d. 5. Tages entfiebert pCt.	Vor Ablauf des 5. Tages entfieberte Kontrollfälle pCt.	Nach Ablauf des 5. Tages Chininfälle pCt.	Nach Ablauf des 5. Tages Kontrollfälle pCt.	Mittlere Fieberdauer bei Chininfällen Tage	Mittlere Fieberdauer bei Kontrollfällen pCt
Frühfälle	1.	25	32	32	48	56	84		92		8		3,0	
Frühfälle	2.	47	25,5	—	10,6	34	48,9		59,5		41,5		4,7	
Frühfälle	3.	32	21,8	—	—	12,5	40,6	3,7	46,8	14,6	53,2	85,4	5,9	7,
	4.	11	18,2	—	—	—	18,2		50		50		5,9	
	5.	6	—	—	—	—	—		50		50		6,5	

Die beigefügten Kurven und Krankenblattauszüge zeigen, dass schwere und leichte Fälle, einfache, doppelseitige wie Drei-Lappenpneumonien gleicherweise beeinflusst werden können. Eine bezüglich Fieberdauer, Anzahl der Injektionen, Ausdehnungen des Infiltrates und sonstiger klinischer Daten auf die einzelnen Fälle eingehende Tabelle würde bei dem grossen Material hier zuviel Raum beanspruchen. Ich verweise diesbezüglich auf eine ausführlichere monographische Darstellung des ganzen gesammelten Materials.

Fall 1. 24jähriger Bergmann, ohne Schüttelfrost, mit Husten und Stechen auf der Brust, am Einlieferungstage erkrankt. Mittelkräftig. Atmung sehr beschleunigt. Puls schlecht gefüllt. Anschoppung des rechten Unterlappens. 23800 Leukozyten. Abends 0,75 g Chinin. muriat. Nach wenigen Stunden ist das Fieber kritisch abgefallen; am 2. Tag sehr gutes Allgemeinbefinden, Ausbruch eines Herpes labialis. Lungenbefund unverändert. Im rostbraunen Auswurf Pneumokokken. Leukozyten morgens 21600, abends 9300; rasche Rekonvaleszenz. (Kurve 1.)

Fall 2. 19jähriger Schlosser, $6^1/_2$ Stunden nach Schüttelfrost mit starker Dyspnoe und Anschoppung des linken Unterlappens eingeliefert. 24200 Leukozyten. Sofort 0,5 g Chinin. muriat. Abends beginnt Infiltration des linken Oberlappens. In typischem Auswurf Pneumokokken. Am 2. Tag bei gutem Allgemeinbefinden nochmals 0,5 g Chinin, in der Nacht vom 2. zum 3. Tag unter gleichzeitigem Emporschnellen der Leukozytenzahl endgültig kritisch entfiebert. (Kurve 2.)

Fall 3. 30jähriger Gipser. 18 Stunden nach Schüttelfrost mit starken Bruststichen eingeliefert, kräftig gebaut, Emphysem, diffuse Bronchitis, im Mittellappen beginnende Infiltration, 15700 Leukozyten. Sofort 0,75 g Chinin. muriat. In der Nacht vom 1. zum 2. Tag unter starkem Schweissausbruch und gleichzeitigem Leukozytensturz entfiebert, rasche Lösung des Infiltrates. (Kurve 3.)



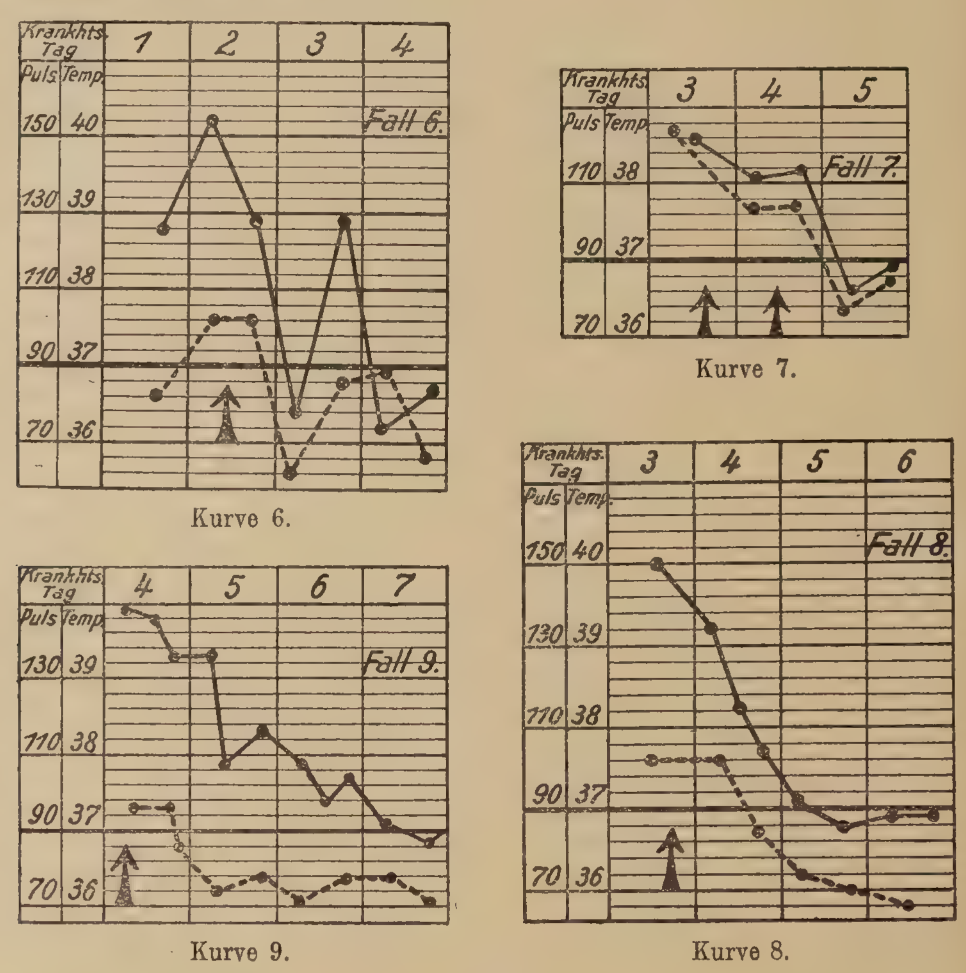
Kurve 1. Kurve 3. Kurve 4. Kurve 2. Kurve 5.

Fall 4. 19jähriger Landwirt, am 2. Tag mit schwerem Krankheitsgefühl dyspnoisch eingeliefert. Skleren subikterisch; rechter Ober- und Mittellappen infiltriert, starker Herpes labialis, 16800 Leukozyten, sofort 0,3 g Chinin. carbamid. Sofortige Entfieberung. Am nächsten Tag nochmals 0,3 g Chinin. Sehr schnelle Lösung und sehr rasche Erholung. (Kurve 4.)

Fall 5. 21jährige Arbeiterin; 24 Stunden nach dem Schüttelfrost mit starken Bruststichen, Dyspnoe und leichter Zyanose eingeliefert. 20000 Leukozyten. Lunge ohne nachweisbare Veränderung. Im rostbraunen Auswurf Pneumokokken. Am 2. Tag 0,5 g Chinin. muriat. Am Morgen des 3. Tages nach vorheriger Perturbatio critica entfiebert. Herpes labialis. Allgemeinbefinden so gut, dass 6 Stunden nach

Krise Röntgendurchleuchtung möglich war: Deutliche Infiltration des linken Unterlappens, links Zwerchfell kaum beweglich, gleichhoch wie rechts. (Kurve 5.)

Fall **6.** 43jähriger Hafenarbeiter; 20 Stunden nach Schüttelfrost eingeliefert, früh gealtert, Emphysem, Arteriosklerose. Schlechter Allgemeinzustand, starke Dyspnoe, Zyanose der Lippen. Infiltration des r. Unterlappens, typischer Auswurf. 19200 Leukozyten. Am 2. Tag 0,75 g Chinin. muriat. Sehr erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens, Dyspnoe fast behoben. Nach 12 Stunden unter Schweissausbruch Pseudokrise. Am Abend des 3. Tages nochmaliger Temperaturanstieg bei ruhig bleibendem Puls ohne Dyspnoe, am nächsten Morgen ohne nochmalige Chinininjektion endgültig entfiebert. (Kurve 6.)



Kurve 6.

Kurve 7.

Kurve 9.

Kurve 8.

Fall **7.** 41jähriger Bergmann; am 3. Tag nach Schüttelfrost mit Infiltration der ganzen rechten Lunge schwerkrank eingeliefert. Puls schlecht gefüllt, rasch; Blutdruck 95 mm Hg; typischer Auswurf. Sofort 0,6 g Chinin. bihydrochlor. carbamid. Auffallende Besserung des Allgemeinbefindens. Vollerwerden des Pulses. Am 4. Tag nochmals 0,3 g Chinin. 12 Stunden später kritisch entfiebert. (Kurve 7.)

Fall **8.** 17jähriger, schwächlicher Junge mit flachem Thorax und altem linksseitigen Lungenspitzenkatarrh, starke Dyspnoe. L. Unterlappen infiltriert. In typischem Auswurf Pneumokokken. Leukozyten 24900, am 3. Tag eingeliefert. Sofort 0,5 g Chin. sulf. Nach 12 Stunden setzt protrahierte Krise ein, sehr rasche Wiederherstellung. (Kurve 8.)

Fall **9.** 37jähriger Schiffer; am 4. Tag mit starker Dyspnoe eingeliefert, rechter Unterlappen infiltriert. Herpes labialis. 24800 Leukozyten; im rostbraunen Auswurf

Pneumokokken. Sofort 0,5 g Chin. muriat. Nach einigen Stunden Schweissausbruch und Einsetzen einer protrahierten Krise. Sehr rasche Lösung des Infiltrats. (Kurve 9.)

In den Fällen, wo nun dieser objektiv zahlenmässige Erfolg der vorzeitigen Entfieberung nicht zu erzielen war, trat allermeist die oben besprochene Besserung des Allgemeinzustandes ein, nur ein kleiner Rest der Fälle blieb ganz refraktär. Es ist nicht möglich, Erfolg oder Missglücken vorauszusehen, denn mitunter bleibt gerade bei anfangs sehr leicht anmutenden Pneumonien jeder sichtbare Erfolg aus. In letzter Zeit haben wir durch mehrere Autoren (7) eine Arzneifestigkeit der Pneumokokken als spezielle biologische Eigenschaft gewisser Stämme kennen gelernt, und es ist bei Fehlwirkungen der Optochintherapie üblich geworden, von einer Arzneifestigkeit der Erreger zu sprechen. Der analogen Annahme einer Chininfestigkeit steht nichts im Wege, zumal sie ja für die Malaria bekannt ist.

Wurden andersartige Erreger als Pneumokokken nachgewiesen, so verhielten sich diese Fälle ausnahmslos refraktär. In 26 mit Chinin behandelten Fällen von Pneumonien durch Friedländer-Bazillen, Streptokokken, speziell Streptococcus mucosus, und Influenzabazillen fehlte jeder Erfolg; es ist nicht ein einziger dieser Fälle vorzeitig entfiebert. Diese Beschränkung der Wirksamkeit des Chinins auf die Pneumokokkenpneumonie soll besonders hervorgehoben werden.

Die vorzeitige Entfieberung verhält sich, abgesehen vom Zeitpunkt ihres Einsetzens, im allgemeinen wie die spontane. In den weitaus meisten Fällen geschieht sie in Form einer Krise, nur scheint diese häufiger wie sonst in etwas protrahierterem Verlauf sich zu entwickeln. Es hat sich dies öfters gegenüber einer brüsken Entfieberung als wertvoll erwiesen. Das sonst in allen grösseren Zusammenstellungen ziemlich konstante Verhältnis der Krisis zur Lysis wie 3 zu 1, ist mit 83,9 pCt. Krisen zu 16,1 pCt. Lysen etwas verschoben. — Wie gelegentlich nach einer spontanen Krise die Infiltrationserscheinungen auf den Lungen noch deutlicher werden können, wie sich überhaupt die Ueberwindung der Infektion und der Zeitpunkt der Krise nicht im anatomischen Befunde ausdrücken, so ist auch eine direkte Beeinflussung des anatomischen Lungenprozesses durch Chinin so wenig wie durch Optochin zu erwarten. Und tatsächlich verhält sich das Infiltrat nach vorzeitiger Entfieberung genau so wie nach der spontanen; auch in der Geschwindigkeit der Lösung wurde kein Unterschied bemerkt.

Komplikationen konnten nicht ganz vermieden werden. Immerhin waren Empyeme und seröse pleuritische Exsudate, die nur bei längerem Ueberdauern der Pneumonie und der Notwendigkeit gesonderter Behandlung als eigentliche Komplikationen angesehen wurden, bei den Kontrollfällen genau doppelt so häufig als bei den Chininfällen (3,7 pCt. Empyeme zu 1,9 pCt. und 10,8 pCt. seröse Exsudate zu weniger als 5 pCt.).

Deutlicher ist der Einfluss der Chininbehandlung da, wo die Pneumonie umgekehrt als Komplikation zu einem chronischen pathologischen Zustand hinzutritt. Mit jeweils gleichgearteten und möglichst gleichzeitigen Kontrollfällen wurden Gruppen von Kranken gebildet und mit besonderem Interesse verfolgt, die in sich wohl charakterisierte chronisch pathologische Zustände oder Konstitutionsanomalien mit

Pneumonie vereinigten. So war die kürzere Fieberdauer und besonders die gebesserte Zirkulation bei 40 bis 45jährigen Landstürmern, die mit leichter Kyphose und starrem Thorax, mit chronischer Bronchitis, Emphysem und Atherosklerose, kurzum: Erscheinungen vorzeitigen Seniums, ein typisches Bild boten, besonders wertvoll und gegenüber den Kontrollfällen besonders auffällig. Bei jugendlichen Asthenikern mit konstitutioneller Schwäche oder den Zeichen latenter Tuberkulose mit flachem Thorax, Blässe, alten Drüsennarben am Hals und starken Hilusschatten auf dem Röntgenschirm war entsprechend der verkürzten Fieberdauer auch die Rekonvaleszenz schneller und die Arbeitsfähigkeit oft sehr viel rascher als bei den Kontrollfällen wiederhergestellt. Bei den Greisenpneumonien kam weniger die abkürzende als die zirkulationsbefördernde Wirkung des Chinins in willkommener Weise zur Geltung. Hervorzuheben sind noch gute Resultate der Chininbehandlung bei der Pneumonie bei Schwangerschaft. — Aborte wurden bei mit Chinin behandelten Pneumonien nicht gesehen. — Petzold gibt darüber gute statistische Resultate. Aufrecht (4) hat experimentell nachgewiesen, dass die Pneumokokken selber durch Ansiedelung an der Plazentarstelle die zum Abort führende Endometritis hervorrufen können, es ist daher sehr wohl begreiflich, wie gerade dies durch die Chininbehandlung verhindert werden kann.

An 66 Fällen wurde das Verhalten der Leukozyten nach den Chinininjektionen durch tägliche eventuell mehrmalige Zählung der weissen Blutkörperchen und ihrer Unterarten verfolgt. Wir fassen die Leukozytenvermehrung als Reaktion und Abwehrmassnahme des Organismus gegen die Infektion auf, und ihre grosse Bedeutung ging uns daraus hervor, dass das Fehlen der Hyperleukozytose oder gar eine Leukopenie als sehr ungünstiges prognostisches Zeichen aufgefasst werden musste. Von 10 solcher Fälle mit mangelnder Leukozytose oder vorzeitigem Leukozytensturz als Ausdruck einer Knochenmarkserschöpfung sind 10 gestorben. Andererseits ist nun eine direkte Einwirkung des Chinins auf die Leukozyten, die sich in Lähmungserscheinungen, wie bei den Infusorien und in der Herabsetzung ihrer Zahl im kreisenden Blut bemerkbar macht, aus den grundlegenden Arbeiten von Binz (9) und Kerner (10) bekannt. Diese treten allerdings nur bei sehr grossen vergiftenden Dosen, (auf den Menschen berechnet 3 g mehrmals täglich) auf. Trotzdem musste mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass auch die kleinen therapeutischen Gaben einen leukozytenschädigenden Einfluss ausüben könnten, und ein solcher wäre bei der hervorragenden Mitarbeit der Leukozyten nicht nur bei der Lösung des Infiltrates, sondern auch bei der Ueberwindung des Infektes nicht zu unterschätzen. Tatsächlich liess sich zeigen, dass beim Gesunden und beim Pneumoniker im Verlauf der ersten 3 Stunden nach der erstmaligen Injektion von 0,5 g Chinin ein leichtes Sinken der Leukozytenzahl im Blut ganz konstant angetroffen wird, dem gelegentlich auch leichtes Steigen vorausgeht. Aber es hat sich in ausführlichen Untersuchungen herausgestellt, dass, abgesehen hiervon, in der absoluten Zahl der Leukozyten, in der Leukozytenformel und im Verlauf der Leukozytenkurve nicht der geringste Unterschied zwischen Chinin- und Kontrollfällen zu finden ist. Anders liegen die Verhältnisse z. B. bei der Serumbehandlung der Pneumonie, da sieht man regelmässig nach jeder Injektion ein starkes Herabgehen der Leukozytenzahl bis zu unternormalen Werten, das 24 Stunden anhalten kann, und es ist nicht unmöglich, dass gerade hierin zum Teil der häufige Misserfolg dieser Therapie zu erklären ist.

Die Chininbehandlung, deren Erfolg in 4 Punkten: Kupierung, vorzeitiger Entfieberung, Herabsetzung der Mortalität und Beschränkung auf Pneumokokkeninfektion zum Ausdruck kommt, erfüllt die Forderungen, die wir zu stellen gewohnt sind, um eine **spezifische Therapie** behaupten zu dürfen. Keinesfalls wirkt das Chinin als Fiebermittel, das geht unmittelbar aus den beigefügten Kurven hervor. Auch ist die

Wirkung weder an die Ausdehnung der Infiltration noch an ein bestimmtes Krankheitsstadium oder -Symptom gebunden; erklärt kann sie nur werden, wenn als ihr Angriffspunkt die Infektion selbst, die Erreger oder ihre Produkte angenommen werden. Bedeutsam auch gegenüber dem Optochin ist die kleine Menge Chinin, mit der die Wirkung erzielt wird. Niemals wird durch Steigerung der Dosis der ausgebliebene Erfolg nachträglich erzwungen. Zur Annahme einer spezifischen Wirkung scheint man daher berechtigt, trotzdem aus Morgenroth's Untersuchungen (11) bekannt ist, dass im Tierversuche das Chinin von dem Optochin in seiner Wirksamkeit weit übertroffen wird. Bleiben doch auch die Optochinerfolge bei der menschlichen Lungenentzündung weit hinter den Mäuseversuchen zurück. Im Gegenteil scheint die klinische Tatsache der Chininwirkung zu zeigen, dass es nicht ohne weiteres angängig ist, aus den Tierversuchen und der Pneumokokkenseptikämie der Mäuse auf die Pneumonie des Menschen, die zunächst eine Organerkrankung ist, zu schliessen. Da im Tierversuche bereits das Stereoisomere des Optochins diesem selbst in der pneumokokkenabtötenden Wirkung wesentlich nachsteht, spricht Morgenroth (12) die Ansicht aus, dass es vermutlich nicht gelingen werde, unter den Chininderivaten ein dem Optochin überlegenes Mittel zu finden. Dass diese Schlussfolgerung eine allgemeine Gültigkeit für die menschliche Pneumonie nicht haben kann, beweist die **Gegenüberstellung der Resultate der Optochin- und Chininbehandlung.**

Der mangelnde Erfolg bei unseren eigenen, längere Zeit zurückliegenden Versuchen mit Optochin ist möglicherweise auf eine unsachgemässe Anwendungsweise zurückzuführen, denn damals waren die Bedeutung der Darreichungsform für den therapeutischen Erfolg und die schädlichen Nebenwirkungen noch nicht bekannt. Es sollen daher die zahlreichen in der Literatur niedergelegten klinischen Erfahrungen zum Vergleich mit den Chininerfolgen herangezogen werden. Hierzu ist natürlich ein einheitlicher Massstab notwendig, und so wurden aus allen Arbeiten, in denen die Fälle einzeln oder in Form einer Tabelle mitgeteilt sind, nach den gleichen, hier auseinandergesetzten Grundsätzen der Prozentsatz der „vorzeitig Entfieberten" und der „möglicherweise Beeinflussten" ausgerechnet. Wenn also bei der einheitlichen Durchführung dieses Massstabes die zahlenmässigen Resultate mitunter etwas anders lauten, als nach der Berechnung des betreffenden Autors, so darf darin nicht etwa eine Korrektur von dessen Arbeit gesehen werden. Die umstehende Tabelle 2 enthält mit 490 Fällen die ganze klinische Optochinliteratur bis Ende 1916, soweit nähere, zahlenmässig verwertbare Angaben gemacht worden sind.

Wollte man ein genügend grosses Vergleichsmaterial erhalten, so war es leider unmöglich auch die Optochinfälle als Früh- und Spätfälle gesondert zu betrachten, da dies eben in zahlreichen Arbeiten nicht durchgeführt ist. Es müssen also auch bei Chininfällen diese beiden bisher

gesonderten Gruppen zusammengefasst werden, was beiderseits die zahlenmässigen Resultate verschlechtert.

Tabelle 2.

Verfasser	Vorzeitig entfiebert pCt.	Fraglich beeinflusst pCt.	Unbeeinflusst pCt.	Mortalität in pCt.	Komplikationen pCt.	Nebenwirkg. auf das Auge in pCt.	Gesamtzahl der Fälle	
A. Fränkel. . .	28,5	28,5	43	10,5	—	10,5	38	Therap. Monatsschr. 1915. 10.
Parkinson . . .	22,2	11,1	66,6	22,2	11	0	9	Zeitschr. f. Chemotherap. 1913.
Lapinski. . . .	22,8	8,5	68,7	14,3	—	20	35	Ther. Monatsschr. 1915. 2.
Moritz	35,6	32,4	32	0	—	14	28	Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1915.
Kaufmann . . .	64,3	—	35,7	7	—	5	14	Münch. med. Wochenschr. 1915.
Baermann . . .	33,3	8,3	58,3	16,6	—	0	12	Arch. f. exper. Path. u. Ther. 19
Rosenthal . . .	80,0	—	20	20,0	—	—	5	Therap. d. Gegenw. Mai 1915.
Marburg	34	—	66	—	12	2,4	41	Münch. med. Wochenschr. 1915.
Vetlesen	55	11	33	0	—	—	9	Berl. klin. Wochenschr. 1913.
Lenne.	11,9	—	88,1	11,8	—	5,8	17	do. 1913.
Frank.	0	—	100	33	—	33	3	do. 1915.
Löwe u. E. Meyer	0	14	86	0	—	0	43	do. 1915.
Silbergleit . .	24	—	76	10	—	2	49	do. 1915.
Rosenow I. . .	42	11	46	7,6	—	0	26	do. 1915.
Peiper	22,5	12,9	64,6	0	—	0	31	do. 1915.
Bieling	0	—	100	12,5	—	0	16	Therap. d. Gegenw. Juni 1915.
Rosenow II. . .	47	17,6	35,4	5,8	11,7	0	34	Deutsche med. Wochenschr. 1915.
Simon.	14	8,7	77,3	26,3	1,7	—	57	do. 1915.
Frank.	—	—	—	25	—	15	40	Zentralbl. f. inn. Med. 1916. 16
Mendel	—	—	—	—	—	8	12	Münch. med. Wochenschr. 1915.
Leik.	—	—	—	16,6	—	3 (45,6)	74	do. 1916.
Raestrup . . .	4	13	82	—	—	—	23	do. 1916.
Crämer.	—	—	—	0	40	26,6	15	do. 1916.
Summe	124 Fälle =25 pCt.	12,7					490	
	35,7 pCt. (Vorzeitig entfiebert + Fraglich beeinflusst)							

Demnach sind

von Optochinfällen . . . . . 25,3 pCt.

von Chininfällen . . . . . . 46,2 pCt.

vorzeitig entfiebert.

Rechnen wir die vor Ablauf des 5. Tages entfieberten möglicherweise beeinflussten Fälle hinzu, so stehen

35,7 pCt. wahrscheinliche Erfolge bei dem Optochingebrauch

60 pCt. beim Chiningebrauch gegenüber.

Es wurde bei der Anwendung subkutaner Chinininjektionen annähernd doppelt so oft als beim Optochin der Krankheitsverlauf abgekürzt d. h. die Erfolge waren gegenüber den Versagern beim Chinin doppelt so häufig als beim Optochin. Dies fällt umsomehr ins Gewicht als dem Chinin in der Einzeldosis von 0,5 g jede Nebenwirkung fehlt, während ja das Optochin wegen der Furcht vor der augenschädigenden Nebenwirkung recht geteilte Aufnahme in der praktischen **Medizin** gefunden hat. Es liess sich also mit dem unschädlichen Chinin, auch bezgl. der Mortalität, nicht nur das gleiche, sondern erheblich mehr erreichen.

Das unterschiedliche Verhalten des Chinins nach subkutaner und oraler Zuführung.

Die immer hervortretende Tatsache, dass das Chinin in keinem Sinne symptomatisch wirkt, sondern die Infektion selbst beeinflusst, ist nun sonderbarerweise daran gebunden, dass das Chinin subkutan und nicht oral eingeführt wird. In physiologisch-chemischen Untersuchungen, die anderwärts ausführlich mitgeteilt werden sollen, ist es nun gelungen, tatsächlich ein unterschiedliches Verhalten enteral oder parenteral in den Kreislauf gelangten Chinins im menschlichen Körper zu finden, wodurch diese auffallende Tatsache erklärt werden kann.

Ueber die Methoden des Chininnachweises und die Ausarbeitung eines brauchbaren Weges, kleinste Chininmengen ausreichend genau, bequem und sicher zu schätzen, waren trotz der ausgedehnten bestehenden Literatur längere Vorarbeiten nötig. Hier sollen nur die pharmakologischen Resultate dieser Untersuchungen besprochen werden.[1]) Der endgültige Chininnachweis geschah ausschliesslich nach Isolierung des Chinins durch Aetherextraktion und zwar durch Kaliumquecksilberjodid und durch die Thalleiochinprobe als Identitätsreaktion. Da die Empfindlichkeitsgrenze für jenes allgemeine Alkaloidreagens 1 : 200000, für die Thalleiochinprobe 1 : 7500 ist, so fiel bei den kleinen Mengen, um die es sich meistens handelte, letztere gelegentlich negativ aus, wenn mit der ersten noch ein Niederschlag zu erzielen war, es wurde dann für die nötige Sicherheit gesorgt, dass auch in diesem Falle der Niederschlag mit Kaliumquecksilberjodid tatsächlich eine Chininfällung darstellte.

Zunächst wurde nach Anhaltspunkten gesucht, ob sich nach subkutaner Injektion ein **Chinindepot unter der Haut** bildet. An der Injektionsstelle selbst ist im Muskelfleisch von Mariani (13) beim Kaninchen 17 Stunden nach der Injektion einer 20 proz. Lösung von Chinin. bihydrochlor. noch 66,5 pCt. der eingeführten Menge gefunden worden. Beim Menschen werden 10 bis 30 proz. Lösungen von Chinin. carbamidat. injiziert, und es ist deshalb an und für sich schon wahrscheinlich, dass ebenso wie beim warmblütigen Tier ein Chinindepot unter der Haut errichtet wird. In seltenen Fällen bilden sich, wie dies ja von der Malariabehandlung bekannt ist (wir sahen es 5 mal auf 380 Injektionen) an der Injektionsstelle Nekrosen oder schmerzlose und schleichende, kalte Abszesse. Bei einem solchen Fall, wo sich der Abszess ganz allmählich fieberlos ausgebildet hatte, wurde der Eiter am 21. Tag nach der Injektion von 0,5 g Chinin. muriat. entleert, und aus diesem Eiter liess sich so viel Chinin wiedergewinnen, dass sein Nachweis durch die Thalleiochinreaktion bequem gesichert werden konnte. Das besagt, dass es dort noch zu einer Zeit in erheblicher Konzentration vorhanden war, wo es im Blut und Urin mit den gewöhnlichen Methoden längst nicht mehr nachweisbar ist. Somit ist die Möglichkeit eines Chinindepots unter der Haut auch für den Meenschen gegeben, und es war die nächste Frage die, ob

die Chininkonzentration im Blute

anders ist bei der Resorption aus einem solchen Depot, als aus dem Magen und Darm. Es wird das Chinin vom Darm aus in so kleinen

Mengen in den Kreislauf abgegeben und verschwindet daraus so schnell wieder, dass es bisher nach oraler Zuführung zu keiner Zeit möglich war, Chinin im Blute zu finden. Auch Giemsa und Schaumann (14) konnten nach vergiftenden Dosen im Gesamtblut des Hundes kein Chinin nachweisen. Nach subkutaner Injektion aber sieht man eine Chininanreicherung im Blute auftreten, die zu Konzentrationen ganz anderer Grössenordnung führt, welche über längere Stunden aus dem Chinindepot unterhalten werden.

Die Methodik war folgende:

20 ccm Blut, in 2 ccm 2 proz. Natriumzitratlösung aufgefangen, mit Wasser auf 40 ccm verdünnt, mit Kalilauge stark alkalisch gemacht wurden dreimal mit der gleichen Menge Aether abdestilliert, der Rückstand in 70 proz. Alkohol aufgenommen, nach Verdampfen des Alkohols der neue Rückstand in 1 proz. Schwefelsäure gelöst und filtriert. Mit der wässrigen Lösung wurden dann die Chininproben angestellt.

So zeigte sich, dass etwa 3 Stunden nach der Injektion das Chinin nachweisbar wird, der Chiningehalt des Blutes um die 15. Stunde sein Maximum erreicht, und bis zur 20. Stunde wieder unter die Grenze der Nachweisbarkeit gesunken ist. Ausserdem tritt nach mehrfachen Injektionen eine deutliche Kumulation im Blute ein. Nach einer Methode, welche sich zur Abschätzung der Grössenordnung kleinster Chininmengen als brauchbar und zuverlässig erwiesen hat, berechnet sich die im Gesamtblute nach mehrfacher subkutaner Injektion im Maximum in der Zeiteinheit kreisend gefundene Chininmenge auf 10 bis 20 mg. Niemals konnte etwas Aehnliches nach oraler Zuführung gefunden werden, was ja auch schon aus den erfolglosen Versuchen, die aus der Literatur bekannt sind, hervorgeht. Der einzige frühere Versuch nach subkutaner Injektion beim Hunde Chinin im Blut zu finden, ist von Giemsa und Schaumann angestellt und wahrscheinlich deshalb negativ ausgefallen, weil das Tier zu früh nach der Injektion getötet wurde. Was nun die erreichte Konzentration im Blute anbelangt — sie beträgt im Maximum etwa 1 : 150000 — so soll betont werden, dass das Optochin in serumhaltigen Flüssigkeiten schon in einer Verdünnung von 1:400000 die Pneumokokken abtötet, dass also hier für eine möglicherweise ähnlich gelegene Wirkungsweise des Chinins im menschlichen Körper die Konzentration im Blute ihrer Grösse nach völlig ausreicht.

Die Chininanreicherung in den Organen.

Auch das weitere Schicksal des Chinins im Körper wurde untersucht. Von Giemsa und Schaumann (14) ist es nach vergiftenden Dosen in Niere, Nebenniere, Milz, Leber und Gehirn des Hundes gefunden, und auch eine Anreicherung in diesen Organen konstatiert worden. Unsere Fragestellung war: Reichert sich das Chinin nach wiederholten kleinen subkutanen Dosen in den Organen an, erreicht es dort höhere Konzentrationen als im Blute und wird es dort noch zu einer Zeit gefunden,

wo es im Blute nicht mehr nachgewiesen werden kann und die Ausscheidung in dem Harn bereits beendigt ist? Die Organe dreier Pneumoniker, die zu verschiedenen Zeiten nach der letzten Injektion gestorben waren, wurden auf Chinin untersucht.

Die angewandte Methode ist von Giemsa und Schaumann angegeben. Die in einer Maschine zerkleinerten und mit Seesand aufs feinste zerriebenen Organe wurden mit der 4 bis 5fachen Menge 60 proz. Alkohols, dem 1 Volumprozent konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt war, 2—3 Wochen bei 45° im Thermostaten digeriert und ausgezogen, nach Filtration wurde der Alkohol bis auf ein Drittel abdestilliert, die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und 3mal gründlich mit Aether im Schüttelapparat geschüttelt oder im Aetherextraktionsapparat extrahiert, der Aether abdestilliert, der Rückstand in 70 proz. Alkohol aufgenommen, dieser verdampft, und der neue Rückstand in 1 proz. Schwefelsäure gelöst und filtriert.

Es fanden sich $7\frac{1}{2}$ Tage nach der letzten von 3 Injektionen zu 0,5 g Chinin in der Nebenniere noch Spuren des Alkaloids. $31\frac{1}{2}$ Stunden und 4 Tage nach der letzten von 5 resp. 3 Injektionen war in Nebennieren und Milz das Chinin noch leicht nachweisbar. Das Interessanteste aber war, dass von allen untersuchten Organen die pneumonisch-infiltrierte Lunge das meiste Chinin enthielt. Noch nach 4 Tagen, zu einer Zeit, wo die Chininausscheidung praktisch gesprochen zu Ende ist, wo im Blute längst keine nachweisbare Menge mehr enthalten ist, fand sich das Alkaloid in den grau-infiltrierten Lungen in einer Menge, welche die grösste beobachtete Konzentration im Blute noch übertraf. Dass dies für den Ausgang dieser Untersuchungen, für die Frage nach der Chininwirkung bei der Pneumonie von grösster Bedeutung sein muss, leuchtet ein.

Was nun **die Ausscheidung** anbelangt, so soll ein bisher noch nicht bekannter Weg, auf dem kleine Chininmengen den Körper verlassen können, erwähnt werden. Es ist bekannt, dass das Alkaloid in der Hauptsache durch die Nieren, in geringfügigen Mengen durch die Speichel- und Schweissdrüsen und in Spuren, wenn überhaupt durch den Darm ausgeschieden wird. Beim Pneumoniker aber enthält auch das Sputum Chinin. Mit einer dem Nachweis in den Organen nachgebildeten Methode wurde es sowohl vor der Krisis während der Injektionen im Sputum rubiginosum, als besonders nach der Krise im rein eitrigen, 49 Stunden nach der letzten Injektion ausgehusteten Sputum coctum gefunden. Noch am 7. Tag nach der letzten Injektion war es im Auswurf nachweisbar, auch hier zu einer Zeit, wo Blut und Harn praktisch gesprochen frei von Chinin sind.

Bezüglich der Ausscheidung mit dem Urin ist eine Tatsache in der Literatur bereits niedergelegt, auf die bisher wenig Gewicht gelegt worden ist, die aber wie ein Schlussstein auf den Aufbau der hier gefundenen Tatsachen passt. Aus den zahlreichen quantitativen Arbeiten über die Ausscheidung des Chinins, deren Ergebnisse je nach der angewandten chemischen Methode etwas schwanken, lässt sich als Mittelwert für un-

verändert ausgeschiedenes Chinin 40 pCt. der gesamten eingeführten Menge berechnen; darunter findet man eine Untersuchungsreihe von Mariani (13), wo die Ausscheidung nach oraler und subkutaner Einverleibung verglichen wird, und da zeigt sich, dass die Ausscheidung wohl im Ganzen ungefähr gleich gross ist, dass sie aber nach subkutaner Injektion allmählicher vor sich geht, am ersten Tag geringer ist, dann aber länger dauert. Sie vollzieht sich beide Male ungefähr in geometrischer Progression, was man in fast allen Ausscheidungsuntersuchungen finden kann; die jeweils am folgenden Tag ausgeschiedene Menge beträgt aber nach subkutaner Injektion nicht wie nach Resorption aus dem Darm die Hälfte der tagszuvor ausgeschiedenen sondern nur ein Drittel. Wie noch einige andere bereits bekannte Tatsachen bestätigten die auch von mir gewonnenen Resultate diesen Unterschied in der Ausscheidung je nach der Art der Resorption. Zunächst beginnt sie nach subkutaner Injektion erst nach 35—40 Minuten, während sie nach oraler Zuführung schon nach 10—20 Minuten einsetzt. Dann aber hält sie nach subkutaner Injektion wesentlich länger an. Es lag keine Veranlassung vor, die gut gesicherten quantitativen Untersuchungen zu wiederholen. Suchte man aber nach den letzten Spuren von Chinin im Harn — und eine etwas langwierige Methode gestattete durch fortschreitende Einengung den sicheren Nachweis des Chinins noch in der enormen ursprünglichen Verdünnung von 1 : 40 Millionen — so fand sich in einer Untersuchungsreihe von annähernd 100 Urinen eine ausserordentlich und mitunter ganz auffällig lange dauernde Ausscheidung dieser Spuren —. Es sind diese Mengen so gering, dass sie kein praktisches Interesse mehr beanspruchen können, und auch zahlenmässig gegenüber den Ausscheidungsgrössen in den ersten 5 Tagen nicht mehr in Betracht kommen. Doch ist es theoretisch interessant, dass ein Alkaloid, das in so geringer Menge eingeführt wurde, derartig lange im Körper zurückgehalten werden kann. Berechnet man, wie lange es dauern muss, damit bei täglich in gleicher geometrischer Progression abnehmender Ausscheidung die Konzentration des Chinins im Urin so wird, dass es mit einer Methode von der Empfindlichkeit 1 : 40 Millionen nicht mehr nachgewiesen wird, so ergibt sich der 21. Tag nach der Injektion. Und es fanden sich tatsächlich nach ganz schrittweisem Fallen der ausgeschiedenen Chininmengen ungefähr bis zu diesem Tage fast immer noch Spuren des Alkaloids. Doch sind sehr erhebliche individuelle Schwankungen in den Ausscheidungszeiten dieser Spuren zum Vorschein gekommen, und es stellte sich heraus, dass gerade in den Fällen mit verzögerter Resorption des Infiltrates in den Lungen, die eben deshalb länger in Behandlung blieben, diese geringsten Chininmengen ganz erstaunlich lange zur Ausscheidung kommen. Noch nach 8 Wochen und mehr wurden sie gefunden, bis sie dann allmählich verschwanden. Da liegt es nahe, an die im Lungeninfiltrat an-

gereicherten Chininmengen und ihren ganz allmählichen mit der Lösung fortschreitenden Uebergang in Blut und Harn zu denken.

Ueber ein eigentümliches Verhalten des Chinins im allgemeinen, das eventuell auch über die Art der Substanzen, an die gebunden es im Körper so lange zurückgehalten wird, eine Vermutung zulässt, soll eine unverbindliche Bemerkung gemacht werden: Es fand sich das Chinin ganz besonders dort angereichert, wo Leukozyten in grösserer Zahl vorhanden sind, so im Abszesseiter in der Milz, im Lungeninfiltrat, im eitrigen Sputum, und wir kennen aus den Arbeiten von Binz und Kerner eine direkte Einwirkung des Chinins auf die Leukozyten, der sicherlich chemische Vorgänge zu Grunde liegen. So taucht der Gedanke einer näheren Beziehung zwischen Chinin und den weissen Blutkörperchen auf. Was man sich unter einer solchen vorstellen könnte, zeigt die Arbeit von Morgenroth und Ginsberg, wonach das Optochin an die Blutkörperchen gebunden transportiert werden soll, und Lippmann (15) wies in seinen Untersuchungen über die Bedeutung der Leukozyten bei spezifisch wirkenden chemischen Mitteln nach, dass das Aethylhydrokuprein, der nahe Verwandte des Chinins, auf die Gegenwart der Leukozyten angewiesen ist, dass es bei Tieren, die mit Thorium aleukozytär gemacht worden waren, im Gegensatz zum Salvarsan völlig unwirksam blieb. Man findet also in allerhand Tatsachen und Wahrscheinlichkeiten Wegweiser, die in derselben Richtung zeigen.

Die Bedeutung aller dieser physiologischen Tatsachen für das Zustandekommen des klinischen Erfolges der Chininbehandlung liegt auf der Hand. Die Errichtung eines Chinindepots unter der Haut, von dem aus eine Anreicherung im Blut und in den Organen bewerkstelligt wird, erklärt, warum das subkutan eingeführte Chinin so ganz andersartig wirksam wird, wie das aus dem Darm resorbierte; die grösste Bedeutung hat die Anreicherung in den infiltrierten Lungen. Das Argument, dass bei dichter Infiltration das Chinin die in den Lungen eingeschlossenen Kokken nicht erreichen kann, wird damit hinfällig. E. Meyer (16) hat in seiner Publikation über kombinierte Optochin- und Serumbehandlung die Ansicht ausgesprochen, dass eine Lysis zustande kommt, wenn die spezifische Behandlung so früh einsetzt, dass die Kokken im Blute allmählich abgetötet werden, umgekehrt aber bei Spätbehandlung eine Krise eintritt, da die in der infiltrierten Lunge eingeschlossenen Kokken nicht direkt angreifbar sind, und so wie sonst im Moment des höchsten Immunkörperwertes durch plötzliches Absterben der Kokken die rasche Entfieberung einsetzt. Das ist also für das Chinin nicht haltbar, und entsprechend wurde auch schon betont, dass eine Lysis auch unter frühzeitigster Chininbehandlung noch seltener eintritt als sonst. Ob bezüglich der Anreicherung in Blut und den Organen die Verhältnisse für das Optochin ebenso liegen, ist nicht untersucht, möglicherweise liegt hier ein Unterschied zwischen Optochin und Chinin, der sich auch darin äussert, dass die Optochinwirkung gleichmässig nach oraler wie nach subkutaner Einführung zustande kommt, und dass ihr Erfolg noch in weit höherem Masse, als es beim Chinin der Fall ist, von möglichst frühzeitigem Behandlungsbeginn abhängt. Was die Abtötung der Pneumokokken im

Blute betrifft, so mag diese wohl stattfinden, doch erledigt sich der Organismus der in die Blutbahn eingedrungenen Kokken im allgemeinen rasch aus eigener Kraft und nach Baermann's (17) ausführlichen Untersuchungen sind in den weitaus meisten unbehandelten Fällen bereits vor der Krise die Kokken aus dem Blute verschwunden, so dass hierin keinesfalls ein Beweis für die bakterientötende Wirkung des Chinins oder Optochins liegt. Die Auffassung, dass vielleicht, in der Lunge mehr wie in dem Blute die Pneumokokken abgetötet oder geschädigt werden, liegt nicht fern; dass sich im Auswurf noch lebensfähige Kokken finden, beweist natürlich nicht das Gegenteil. — Schliesslich ist durch den Nachweis einer möglichen Chininanreicherung im Körper auch die so oft angeschnittene Frage, ob die geringere Ausscheidung nach subkutaner Injektion eine vermehrte Zerstörung des Chinins im Körper bedeutet, dahin entschieden, dass eben die verminderte Ausscheidung durch die Anreicherung im Blut und Organen ausreichend erklärt ist, indem sie in Wahrheit nicht vermindert, sondern nur verzögert ist. Jedenfalls ist es begreiflich geworden, wieso derartig kleine Mengen wie ein halbes Gramm Chinin durch subkutane Injektion unter die Haut deponiert in über 50 pCt. der Fälle einen so entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Pneumokokken-Lungenentzündung gewinnen, zur vorzeitigen Entfieberung führen und durch helfendes Eingreifen in den Kampf gegen die Infektion die Sterblichkeit auf ein Viertel herabsetzen können.

Literaturverzeichnis.

1) v. Huss, Die Behandlung der Pneumonie. Leipzig 1861. — 2) Jürgensen, Handb. d. spez. Path. u. Therap. von Ziemssen. — 3) Sée, Die Krankheiten der Lunge. Berlin 1886. — 4) Aufrecht, Die Lungenentzündungen. Nothnagel's spez. Path. u. Therap. — 5) Petzold, Arch. f. klin. Med. 1901. S. 373. — 6) Morgenroth, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 34 u. 44. — 7) Tugendreich und Russo, Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913. H. 18. — 8) A. Fränkel, Therap. d. Gegenwart. 1916. Nr. 1. — 9) Binz, Chinin. Berlin 1875. — 10) Kerner, Pflüger's Arch. 2. 3. 4. — 11) Morgenroth, Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913. H. 18. — 12) Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 24. S. 665. — 13) Mariani, Atti della società per gli studi della malaria. 1904. — 14) Giemsa und Schaumann, Beihefte d. Archivs f. Schiffs- und Tropenhyg. 1907. Bd. 2. — 15) Lippmann, Zeitschr. f. Immunitätsf. 1916. H. 24. — 16) E. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 45. — 17) Baermann, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1914. Bd. 15.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

XV.

Aus der med. Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. R. Stähelin).

Ueber das Verhalten des Gaswechsels beim Diabetes nach Zufuhr von reinen Eiweisskörpern und reinen Kohlehydraten.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Wilhelm Löffler.**

I.

Im Tierexperiment erlaubt die Untersuchung am isolierten überlebenden Organ die besten Einblicke in Vorgänge des intermediären Stoffwechsels, sowohl des physiologischen, wie auch des pathologisch veränderten, indem sich direkt die unmittelbaren Umwandlungen bestimmter Substanzen verfolgen lassen. Für die Erforschung der intermediären Vorgänge bei der Mehrzahl derjenigen Stoffwechselstörungen, die sich im Tierversuch nicht genau reproduzieren lassen, sind wir auf die Beobachtungen am Menschen angewiesen und damit auf die Anwendung der Methoden des Bilanzstoffwechsels beschränkt. Diese geben nur indirekte Aufschlüsse; bei geeigneter Versuchsanordnung gelingt es jedoch, auch aus Bilanzversuchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Schlüsse auf intermediäre Prozesse zu ziehen, besonders unter Herbeiziehung des Gesunden als Vergleichsperson.

Beim gesunden Menschen bewirkt die Zufuhr von Eiweiss und von Kohlehydraten ein Ansteigen des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion. Es unterliegt keinem Zweifel, dass der grösste Teil dieser Steigerung des Gaswechsels mit den unmittelbaren Veränderungen der eingeführten Körper in Zusammenhang steht[1]). Eindeutige Schlüsse über das Schicksal dieser Substanzen waren am ehesten zu erwarten durch Verabfolgung reiner Nahrungsstoffe.

1) Diejenige Steigerung des Gaswechsels, die durch die sogenannte Verdauungsarbeit bedingt wird, ist bei geeigneter Versuchsanordnung gering zu veranschlagen und wird von den meisten neueren Autoren bei Versuchen, wie sie im folgenden ausgeführt wurden, mit guten Gründen vernachlässigt*).

*) Cohnheim, Der Energieaufwand bei der Verdauungsarbeit. Arch. f. Hygiene. 1906. S. 401. Magnus-Levy, Pflüger's Arch. 1894. Bd. 81. S. 55. Ueber die Grösse des Respirationsgaswechsels. Johannsson, Skand. Arch. f. Physiol. 1908. Bd. 21. S. 1.

Diesen Weg hat für die Erforschung des Kohlehydratstoffwechsels als erster Johannsson[1]) beschritten und gefunden, dass der Einfluss verschiedener einfacher Kohlehydrate auf den Gaswechsel ein verschiedener ist, dass nämlich eine Steigerung der Kohlensäureproduktion nach Einnahme von Fruktose nahezu doppelt so gross ist, wie die durch die gleiche Menge Glukose bedingte. Er konnte weiter zeigen, dass die durch Traubenzucker bewirkte Gaswechselsteigerung streng proportional der zugeführten Dose wächst und zwar für je 50 g Zucker um etwa 10 g Kohlensäure, bis zu einer oberen Grenze, die meist bei Einnahme von 150 g Zucker erreicht wird. Diese Steigerung fiel jedoch geringer aus und konnte ganz ausbleiben bei vermindertem Glykogenvorrat; doch trat auch hierbei die bedeutendere Gaswechselsteigerung nach Fruktosezufuhr deutlich hervor.

Im Gegensatz zu dem Verhalten gewisser Kohlehydrate üben die verschiedenen bis jetzt untersuchten Eiweisskörper sowohl beim Tier wie beim Menschen die gleiche Wirkung auf den Gaswechsel aus, indem der Hund von Falta, Grote und Stähelin[2]) nach Verfütterung gleicher Mengen (150 g) von Kasein, Glutenkasein und hydrolysiertem Kasein bei sonst konstanter Kost stets den gleichen Mehrverbrauch an Sauerstoff und die gleiche Mehrproduktion von Kohlensäure zeigte. Endlich steigerten gleiche Edestin- und Kaseinmengen in den Versuchen von Löffler[3]) am Menschen Kohlensäureabgabe und Sauerstoffverbrauch in gleichem Masse. Gigon[4]) ist ausserdem der Nachweis gelungen, dass die Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr eines reinen Eiweisskörpers wie Kasein nicht direkt proportional der eingenommenen Eiweissdose ist, wie dies für den Zucker zutrifft, sondern dass die Steigerung rascher wächst als die Dose, dass bei einer Vermehrung der Zufuhr im Verhältnis 1 : 2 : 3 : 4 die CO_2-Produktion im Verhältnis 1 : 3 : 6 : 9 ansteigt, ein Verhalten, das vom Autor auf Glykogen- und Fettbildung aus Eiweiss bezogen wird.

Ueber das Verhalten des Gaswechsels beim kranken Menschen nach Zufuhr reiner Substanzen sind nur sehr wenig Bestimmungen ausgeführt worden. Johannsson[5]) hat an Diabetikern feststellen können, dass die Steigerung der Kohlensäurebildung nach Glukosezufuhr (50 g) in einzelnen Fällen geringer ist als bei Gesunden, bei anderen Patienten aber gänzlich vermisst werden kann, während Fruktose noch eine Steigerung der Kohlensäureproduktion hervorbringt, die jedoch geringer ausfällt als beim Gesunden. Den Sauerstoffverbrauch hat Johannsson in seinen Versuchen nicht gemessen.

---

1) Johannsson, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1908. Bd. 21. S. 1.
2) Falta, Grote und Stähelin, Hofmeister's Beitr. 1907. Bd. 9.
3) Löffler, Pflüger's Arch. Bd. 147. S. 197.
4) Gigon, Pflüger's Arch. Bd. 140. S. 1.
5) Johannsson, l. c.

Ueber die Verwertung von Eiweiss- und Kohlehydraten nach Pankreasexstirpation liegt eine Versuchsreihe von Falta, Grote und Stähelin[1]) vor, die an ihrem schon erwähnten Hund eine ganz bedeutende Steigerung des Gesamtumsatzes mit vermehrtem Eiweiss- und Fettzerfall nachwiesen, während die Kohlehydratverwertung aufgehoben war. 150 g Glukose waren ohne Einfluss auf den Gaswechsel Der grösste Teil des Zuckers erschien wieder im Urin (126,2 g). Der Rest konnte in den Geweben retiniert worden sein.

Die Uebertragung der Resultate von Experimenten am pankreaslosen Hund auf den menschlichen Diabetes ist nicht ohne weiteres zulässig, denn im Tierexperiment handelt es sich um einen „absoluten" Diabetes, d. h. die Zuckerverwertung ist für den Organismus vollständig aufgehoben. Ein solcher Zustand ist in der menschlichen Pathologie wohl verhältnismässig selten und etwa im präkomatösen Stadium zu erwarten; er ist mit dem Leben nur noch für kurze Zeit vereinbar. Ein Vergleich des experimentellen Pankreasdiabetes ist daher wohl nur mit den Endstadien des menschlichen Diabetes statthaft.

Uns interessierte hier vor allem zu wissen, wie sich der diabetische Mensch während der langen Dauer der Krankheit vor den schweren terminalen Erscheinungen der Eiweiss- und Zuckerzufuhr gegenüber verhält, ob und in welchem Masse in der unmittelbaren Verwertung dieser Nahrungsstoffe Unterschiede gegenüber dem Gesunden festzustellen sind, und ob sich vielleicht aus den Resultaten Schlüsse über das unmittelbare Schicksal der zugeführten Substanzen beim Diabetiker ziehen lassen.

Von grösster Schwierigkeit für ein solches Unternehmen und von ausschlaggebender Bedeutung für den Wert der Resultate von Respirationsversuchen an Diabetikern ist, bei der bekannten Unzuverlässigkeit dieser Patienten, die Wahl der geeigneten Versuchspersonen. Wäre diese Forderung der Gewissenhaftigkeit von intelligenten Kranken noch zu erfüllen, so sind sie meist nicht imstande oder nicht gewillt, die absolute Muskelruhe längere Zeit inne zu halten, oder die Zufuhr der Substanzen stösst auf Schwierigkeiten. Es gelang uns, nach langem Suchen, einen Patienten für die Versuche zu interessieren; nach tüchtiger Einübung konnten gut übereinstimmende Nüchternwerte ermittelt werden. Unser Patient ist ein durchaus zuverlässiger Mann; wir verfügen von ihm durch tägliche Wägung der Kost und quantitative Zuckerbestimmung sowie Kontrolle von Azeton- und Azetessigsäureausscheidung während eines $1^1/_2$jährigen Aufenthaltes auf der Klinik über eine genau verfolgte Lebensweise, in der kein einziger Verstoss gegen die Kostverordnung nachweisbar ist.

Zur Technik.

Die Versuchsperson war ein 25jähriger Mann von 67 kg Gewicht und 168 cm Länge. Die Krankheit war Mitte Oktober 1914 aufgetreten ohne unmittelbare Veranlassung, nachdem der Mann im August bei der Mobilisation anscheinend gesund eingerückt war. In den ersten Tagen nach seinem Eintritt in die Klinik am 25. November wurden bei gewöhnlicher Kost 10 Liter Harn mit 600 g Zucker entleert. Bei all-

1) Falta, Grote und Stähelin, Hofmeister's Beitr. Bd. 10. S. 199.

mählichem Entzug der Kohlehydrate sank die Zuckermenge anfangs rasch, später sehr langsam ab, um sich auch bei strenger Kost, die als einziges Kohlehydrat den Zucker von 100—200 g Rahm enthielt, wochenlang auf 15—20 g zu halten. Auch an den Gemüsetagen bestand in der ersten Zeit eine Zuckerausscheidung von 5—7 g. Erst im Mai 1915, nahezu $^1/_2$ Jahr nach Beginn der Behandlung, war der Patient bei der angegebenen Kost dauernd zuckerfrei.

Es handelt sich also um einen mittelschweren Diabetes. Im Befinden des Patienten ist während der ganzen Dauer der Versuche, d. h. vom Mai bis Dezember 1915, eine wesentliche Aenderung nicht mehr eingetreten.

Die Untersuchungen wurden in der Jaquet'schen[1]) Respirationskammer ausgeführt; die Gasanalysen mit dem Apparat von Pettersson-Hoegland. Die Berechnung der Werte für CO_2 und O_2 erfolgte wie üblich, auf 760 mm Druck, 0° und Trockenheit. In den einzelnen Versuchen werden die Werte in Gramm für die beobachteten Stunden angegeben. Für die Pausen zwischen den einzelnen Stunden, die 5—7 Minuten dauerten, wurden die Werte aus den beiden benachbarten Stundenwerten berechnet. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung ergibt sich aus der Differenz zwischen den Werten für den Gaswechsel während des Versuches und dem Nüchternwert für die gleiche Zeitdauer. Den Versuchen ging stets eine mindesten $1^1/_2$ stündige Periode vollständiger Muskelruhe voraus, die der Pat. schon in der Respirationskammer zubrachte.

II. Nüchternwerte.

Ein besonderes Gewicht wurde auf die Bestimmung der Nüchternwerte gelegt, die die Grundlagen für alle Berechnungen zu bilden haben.

Die ersten Uebungsversuche von je einer Stunde Dauer bei dem Pat. ergaben einen auffallend hohen Nüchternwert von

25,02 g CO_2, 22,76 g O_2 pro Std. = 3,16 ccm CO_2, 3,95 ccm O_2 pro kg und Min.
28,39 g CO_2, 24,43 g O_2 „ „ = 3,59 ccm CO_2, 4,25 ccm O_2 „ kg „ „
28,59 g CO_2, 24,81 g O_2 „ „ = 3,62 ccm CO_2, 4,33 ccm O_2 „ kg „ „

trotzdem sich der Pat. anscheinend ganz ruhig verhielt. Die fünf Tage später vorgenommenen Bestimmungen lieferten bereits Werte von

22,96 g CO_2, 20,86 g O_2 pro Std. = 2,91 ccm CO_2, 3,60 ccm O_2 pro kg und Min.
25,69 g CO_2, 23,40 g O_2 „ „ = 3,25 ccm CO_2, 4,07 ccm O_2 „ kg „ „

Es handelt sich noch um sehr hohe Werte. Die späteren Bestimmungen ergeben bedeutend niedrigere Zahlen und zeigen, wie vorsichtig eine etwaige Feststellung eines erhöhten Ruhegaswechsels zu verwerten ist.

Den meisten Pat. fällt es ausserordentlich schwer, in den ersten Sitzungen, besonders für längere Perioden mit nur kurzen Zwischenpausen, die absolute Muskelruhe zu bewahren, falls nicht ihr Leiden an sich eine mehr oder weniger grosse Adynamie oder Unbeweglichkeit bedingt, wie dies etwa bei hochgradiger Fettsucht der Fall ist. Ausserdem ist bekanntlich eine Steigerung des Stoffwechsels sehr viel vorsichtiger zu bewerten als eine Herabsetzung desselben, da die Steigerung durch zahlreiche äussere Umstände bedingt sein kann, die Herabsetzung jedoch, ein richtiges Funktionieren der Apparate vorausgesetzt, kaum äussere Ursachen haben kann.

Im Hinblick auf die lange Dauer der einzelnen Versuche brachte der Pat. anfangs am Tage, später nachts übungshalber Zeiten von 7—8 Stunden im Atmungskasten zu, bis er sich so gut an die neuen Verhältnisse gewöhnt hatte, dass er oft während mehrerer Stunden hintereinander schlief. Die Nacht wurde als Zeit für die Versuche

1) Jaquet, Verhandl. d. Naturforsch. Ges. Basel 1903. Bd. 15. S. 252.

gewählt, weil auf diese Weise der geringste Eingriff in die normale Lebensweise des Pat. nötig war.

Abweichend von dem gewöhnlichen Vorgehen wurde für jeden einzelnen Versuch der Nüchternwert bestimmt und zwar für mindestens eine einstündige Periode, gelegentlich für 2—4 Perioden. Die Versuchsperson brachte vor Beginn der ersten Nüchternperiode $1^1/_2$ Stunden ruhig liegend im Respirationskasten zu. Es wurden im ganzen 29 Nüchternwerte gewonnen mit einem Mittelwert von 21,26 g CO_2 und 19,63 g O_2 pro Stunde, entsprechend 2,69 ccm CO_2 pro Kilogramm und Minute und 3,42 ccm O_2 pro Kilogramm und Minute.

Für die Berechnung wurde jedem Versuch der zu Beginn desselben ermittelte Nüchternwert zugrundegelegt. Dieses Verfahren scheint mir sicherer als die Berechnung nach dem Mittel aller Nüchternwerte, besonders da wir im Diabetiker nicht eine „nüchterne" Versuchsperson im strengen Sinne vor uns haben; denn der Diabetiker steht, wohl mehr als der Gesunde, unter dem Einfluss der vorangegangenen Ernährung. Es wurde besonders darauf geachtet, die Ernährung an den beiden dem Versuch vorangehenden Tagen möglichst gleichmässig zu gestalten. Kost und Lebensweise des Patienten waren während der ganzen Dauer des Spitalaufenthaltes überhaupt sehr gleichförmig (vgl. Versuch 13).

Tabelle I.

Nüchternwerte.

Versuch	Nüchtern seit Stunden	CO_2		O_2	
1	12 13	20,77 21,12	20,95	18,99 18,87	18,93
2	11 12 13	20,78 21,35 20,65	20,93	19,84 19,68 19,45	19,66
3	12 13 14	19,55 20,58 21,76	20,63	17,39 17,92 19,26	18,19
4	11	20,72	20,72	19,73	19,73
6	11 12 13 14	20,54 20,90 21,77 19,92	20,78	18,27 19,20 19,91 18,91	19,09
7	11	21,77 22,52	22,15	19,72 20,83	20,23
8	11	22,20	22,20	20,30	20,30
9	13	21,53	21,53	19,12	19,12
10	11	21,60	21,60	20,40	20,40
11	12	19,57	19,57	18,79	18,79
12	11 12	21,95 22,65	22,30	20,13 21,47	20,80
13	11 12	20,45 20,29	20,37	20,31 20,59	19,95
14	11 12	21,24 22,20	21,72	20,68 19,97	20,33
15	12	20,48	20,48	18,51	18,51
16	7	21,92	21,92	20,41	20,41
17	10 11	22,13 22,36	22,25	19,87 19,49	19,63

Mittel des Nüchternwerts pro Stunde aus 29 Bestimmungen 21,26 g CO_2 19,63 g O_2
„ „ „ „ „ Kilogramm und Minute **2,69** ccm „ **3,42** ccm „

Wenn nichts anderes vermerkt ist, wurde stets in der Weise verfahren, dass am Vortag des Versuches ein Gemüsetag eingeschaltet wurde. Am Versuchstag selbst erhielt der Pat. $7^1/_2$ Uhr morgens ein Frühstück, bestehend aus 800—1000 ccm leichtem schwarzen Kaffee mit 100—200 g Rahm, 40—70 g Käse, 40—60 g Butter und in einzelnen Versuchen 2—4 Eiern. Die Eierzulage mag etwas reichlich erscheinen, doch

war im Interesse des Ernährungszustandes des Pat. diese Zusammensetzung des Frühstücks geboten. Sie beeinflusste den Gaswechsel nach 11—12 Stunden nicht mehr, wie ein Vergleich der Werte aus den ersten vier Versuchen der Tabelle I zeigt. Das Frühstück hatte folgende Zusammensetzung in

Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3	Versuch 4
800 g Kaffee	800 g Kaffee	500 g Kaffee	800 g Kaffee
100 g Rahm	100 g Rahm	30 g Butter	100 g Rahm
60 g Butter	40 g Butter	50 g fetten Speck	60 g Butter
50 g Käse	60 g Käse	50 g Käse	70 g Käse
	4 Eier	3 Eier	4 Eier
	500 ccm Rotwein		

Dass die Schwankungen im Nüchternwert nicht mit der Zusammensetzung des Frühstücks in Zusammenhang stehen, ergibt sich aus einem Vergleich der Versuche 11 und 16 mit verhältnismässig niedrigen bzw. hohen Nüchternwerten für CO_2-Ausscheidung, indem in beiden Versuchen das gleiche Frühstück, bestehend aus 1000 ccm Kaffee, 200 g Rahm, 60 g Käse, 60 g Butter und 4 Eiern gereicht worden ist.

Die Nüchternwerte sind 11—14 Stunden nach dem Frühstück bestimmt worden. Schwankungen in den Zahlen sind nicht durch einen grössern oder geringern Zeitabstand vom Frühstück bedingt, indem bei den Versuchen mit mehreren Nüchternbestimmungen die Werte, die 13—14 Stunden nach dem letzten Essen gewonnen worden sind, in der Regel etwas höher liegen als die nach 10—11 Stunden erhaltenen (vgl. Versuch 1, 2, 3, 6, 12, 13 und 17).

In einem weitern Versuch wurde der Gaswechsel während $10^3/_4$ Stunden ohne Nahrungszufuhr verfolgt. Der Pat. hatte $7^1/_2$ Uhr morgens das gewöhnliche Frühstück eingenommen. In den beiden ersten Beobachtungsstunden ergab sich ein Nüchternwert, der sich mit dem Mittel der übrigen Nüchternwerte deckt. Im Verlauf der folgenden Stunden findet ein mässiges Absinken der Gaswechselwerte statt; doch sinkt das Mittel aus allen Werten nur unwesentlich unter den niedrigsten Nüchternwert der Tabelle I.

Langdauernder Nüchternversuch.

Gaswechsel im nüchternen Zustand während mehrerer Stunden ($10^3/_4$ Stunden).

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
7,00— 8,00	20,88	19,19	0,791	negativ	—	—
8,05— 9,05	21,55	20,01	0,783	—	—	—
9,11—10,11	19,67	18,01	0,794	—	—	—
10,16—11,16	18,60	17,38	0,778	—	—	schläft
11,21—12,21	18,29	16,45	0,809	—	—	schläft
12,25— 1,25	19,67	18,47	0,774	—	—	—
1,30— 2,30	20,41	18,56	0,800	—	—	—
2,35— 3,35	18,44	16,46	0,814	—	—	schläft
3,40— 4,40	18,41	16,29	0,826	—	—	—
4,45— 5,45	18,70	17,41	0,781	—	—	schläft
Mittel	19,46	17,82	—	—	—	—

Die niedrigen Werte in den spätern Stunden sind wohl zum Teil darauf zurückzuführen, dass der Patient schlief und bekanntlich der Gaswechsel während des Schlafes meist noch etwas niedriger ist als bei absoluter Muskelruhe im Wachzustand.[1])

1) Benedict, Journ. of Biolog. Chem. Bd. 18.

III. Verhalten des Gaswechsels beim Diabetiker nach Zufuhr eines reinen Eiweisskörpers.

Als Eiweisskörper wurde Kasein gewählt, weil für diese Substanz Vergleichswerte vom Gesunden zur Verfügung stehen[1]). Die erste Tabelle der Versuche gibt stets den beobachteten Gaswechsel in den einstündigen Perioden wieder. Die zweite Tabelle zeigt die Berechnung der Gaswechselsteigerung.

Das Kasein wurde fein gekörnt gereicht mit etwa 500 ccm Wasser. In 10 Minuten hatte der Patient das Kasein gegessen.

Versuch 1 und 2.

Gaswechsel nach Einnahme von 50 g Kasein.

Versuch 1	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Versuch 2	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$
0,48 g N pro Std.	7,15— 8,15	20,77	18,99	0,821		6,45— 7,45	20,78	19,84	0,762
	8,20— 9,20	21,12	18,87	0,832		7,50— 8,50	21,35	19,68	0,789
						8,55— 9,55	20,65	19,45	0,772
Mittel der Nüchternwerte		20,95	18,93	—			20,93	19,66	—
0,51 g Azeton und 5,74 g N in 10 Std.	9,45—10,45	22,13	20,94	0,768	5,18 g N in 10 Std.	10,10—11,10	20,01	19,01	0,765
	10,51—11,51	20,89	19,83	0,766		11,15—12,15	21,24	19,30	0,800
	11,56—12,56	21,55	19,80	0,791		12,20—12,00	23,77	20,92	0,771
	1,02— 2,02	21,88	21,19	0,751		1,25— 2,25	22,22	20,64	0,783
	2,08— 3,08	22,32	20,24	0,802		2,30— 3,30	22,04	20,18	0,795
	3,15— 4,15	22,80	20,45	0,811		3,36— 4,37	20,56	19,86	0,766
	4,20— 5,20	20,77	19,07	0.792		4,46— 5,46	19,70	18,00	0,796
	5,25— 5,25	21,07	19,12	0,801		5,51— 6,51	20,70	21,18	0,817
	6,30— 7,30	21,36	18,89	0,822					
Steigerung des Gaswechsels nach Einnahme von 50 g Kasein.									
50 g Kasein	9,45—10,45	22,13	20,94	—	50 g Kasein	11,15—12,15	21,24	—	—
	10,45—10,51	2,15	2,04	—		12,15—12,20	1,89	1,67	—
	10,51—11,51	20,89	19,83	—		12,20— 1,20	23,77	20,92	—
	11,51—11,56	1,77	1,65	—		1,20— 1,25	1,91	1,73	—
	11,56—12,56	21,55	19,80	—		1,25— 2,25	22,22	20,64	—
	12,56— 1,02	2,17	2,05	—		2,25— 2,30	1,84	1,70	—
	1,02— 2,02	21,88	21,19	—		2,30— 3,30	22,04	20,18	—
	2,02— 2,08	2,21	2,07	—					
	2,08— 3,08	22,32	20,24	—					
	3,08— 3,15	2,65	2,39	—					
	3,15— 4,15	22,80	20,45	—					
	6 Std. 30 Min.	142,52	132,64	—		4 Std. 25 Min.	94,91	66,84	—
Nüchternwert	6 „ 30 „	136,18	123,05	—		4 „ 25 „	88,95	63,89	—
Steigerung		+ 6,34	+ 9,59	—			+ 5,96	+ 2,95	—
Steigerung Mittel aus Vers. 1 u. 2		**6,15**	**6,27**	—			—	—	—

50 g Kasein bewirken bei unserm Diabetiker nahezu die gleiche Gaswechselsteigerung wie sie bei gesunden Personen beobachtet wird,

1) Gigon, Pflüger's Arch. Bd. 140. S. 1. Löffler, ebenda. Bd. 147. S. 197.

indem bei zwei gesunden Versuchspersonen im Alter von 22 bzw. 26 Jahren[1]) im Mittel die Steigerung des Gaswechsels 5,19 bzw. 5,04 g CO_2 und 4,87 bezw. 6,03 O_2 betrug.

Auffallend ist bei unserm Diabetiker nur, dass in beiden Parallelversuchen die Steigerung des Gaswechsels sich auf eine längere Zeit erstreckt als bei den Vergleichspersonen. Während bei den gesunden Vergleichspersonen der Nüchternwert schon nach 3—3½ Stunden wieder erreicht ist, dauert es bei unserer Versuchsperson 6½ bzw. 5½ Stunden, bis die Ruhewerte wieder erreicht sind. In Versuch 2 ist die Gaswechselsteigerung erst von der zweiten Periode an aufgetreten, ein Verhalten, das auch bei Gesunden beobachtet wird[2]).

(Versuch 3 und 4 siehe nebenstehend.)

Die Veränderungen des Gaswechsels nach Einnahme von 100 g Kasein ergeben sich aus Versuch 3 und 4. Sie erstrecken sich ebenfalls auf eine längere Zeit als beim Gesunden; während bei diesem der Nüchternwert schon nach 5¾ Stunden wieder erreicht ist, dauert es bei unserer Versuchsperson 8¾ Stunden bis zu diesem Zeitpunkt. Auch hier haben wir die analoge Beobachtung, wie nach Zufuhr von 50 g Kasein, dass die Gaswechselsteigerung entschieden langsamer abklingt als beim Gesunden. Wie weit es sich hierbei aber um individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchspersonen handelt, und wie weit der Krankheit dabei eine Rolle zukommt, lässt sich vorläufig mangels an weiteren Beobachtungen nicht entscheiden. Von einer gesteigerten Eiweissverbrennung kann nach diesen Resultaten bei unserm Patienten nicht die Rede sein. Die N-Ausscheidung im Harn beträgt für die Dauer des Versuches 7,4 g; Zucker ist im Harn nicht aufgetreten, die Azetonwerte mit 0,5 g in 10 Stunden sind ziemlich hoch.

Von besonderer Wichtigkeit scheint mir der Umstand zu sein, dass die Gaswechselsteigerung nicht proportional der zugeführten Dose wächst, sondern dass die CO_2-Bildung und der Sauerstoffverbrauch mit steigender Kaseinzufuhr **rascher** ansteigen, und zwar verhalten sich die Gaswechselsteigerungen für Kohlensäure und für Sauerstoff für eine Variation der Zufuhr im Verhältnis von 1 : 2 wie 1 : 3,5. Ein Verhalten, das mit dem von Gigon beim Gesunden beobachteten ziemlich gut übereinstimmt.

Wir können somit zusammenfassend sagen, dass die Verwertung eines reinen Eiweisskörpers beim mittelschweren Diabetiker etwas langsamer, aber prinzipiell in gleicher Weise erfolgt wie beim Gesunden.

---

1) Gigon und Löffler, l. c.
2) Löffler, l. c. S. 205.

Versuch 3 und 4.

Gaswechsel nach Einnahme von 100 g Kasein.

…uch 3	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Versuch 4	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{O_2}{CO_2}$
…g N …Std.	7,15— 8,15	19,55	17,39	0,827	0,44 g N pro Std.	6,45— 7,45	20,72	19,73	0,764
	8,22— 9,22	20,58	17,92	0,845					
	9,27—10,27	21,76	19,26	0,866					
…ittel der Nüchternwerte		20,63	18,19	—			20,72	19,73	—
…g …ain, …g …zon …l …N …d.	10,50—11,50	23.91	22,00	0,790	100 g Kasein, 0,410 g Azeton und 7,54 g N in 10 Std.	10,10—10,10	23,32	21,75	0.779
	11,55—12,55	23,62	21,96	0,782		10,15—11,15	22,25	21,28	0,760
	1.01— 2,01	22,69	20,90	0,789		11,20—12,20	22,22	21,97	0,735
	2,07— 3,07	23,54	20,44	0,838		12,26— 1,26	23,00	21,88	0,765
	3,12— 4,12	23,86	21,31	0,760		1,31— 2,31	24,26	22,85	0.772
	4,17— 5,17	24,17	21,41	0,831		2,37— 3,37	23,17	21,96	0,767
	5,22— 6.22	22,85	20,61	0,806		3,42— 4,42	23,04	21,73	0,771
	6,27— 7,27	22,63	20,61	0,804		4,47— 5,47	22,02	20,51	0,781
	7,33— 8,33	20,01	19,25	0,756		5,52— 6,52	20,90	19,51	0,837
						6,57— 7,57	—	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Einnahme von 100 g Kasein.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch
10,50—11,50	23,91	22,00	9,10—10,10	23,32	21,75
11,50—11,55	1,98	1,92	10,10—10,15	1,90	1,79
11,55—12,55	23,62	21,96	10,15—11,15	22,25	21,28
12,55— 1,01	2,32	2,15	11,15—11,20	1,85	1,80
1,01— 2,01	22,69	20,90	11,20—12,20	22,22	21,97
2,01— 2,07	2,31	2,09	12,20—12,26	2,26	2,19
2,07— 3,07	23,54	20,44	12,26— 1,26	23,00	21,88
3,07— 3,12	1,98	1,74	1,26— 1,31	1,97	1,86
3,12— 4,12	23,86	21,31	1,31— 2,31	24,26	22,85
4,12— 4,17	2,00	1,79	2,31— 2,37	2,38	2,41
4,17— 5.17	24,17	21,41	2,37— 3,37	23,17	21,96
5,17— 5,22	1,96	1,75	3,37— 3,42	1,93	1,82
5,22— 6,22	22,85	20,61	3,42— 4,42	23,04	21,73
6,22— 6,27	1,89	1,72	4,42— 4,47	1,88	1,76
6,27— 7,27	22,63	20,61	4,47— 5,47	22,02	20,51
7,27— 7,35	2,84	2,63	5,47— 5,55	2,86	2,67
8 Std. 45 Min.	204,05	185,12	8 Std. 45 Min.	200,30	190,23
…üchternwert 8 Std. 45 Min.	180,51	159,16	Nüchternwert 8 St. 45 Min.	181,30	172,64
Steigerung	**+ 23,54**	**+ 25,96**		**+ 19,00**	**+ 17,59**
			Mittel der Steigerung aus Versuch 3 und 4	**21,27**	**21,78**

IV. Verhalten des Gaswechsels beim Diabetiker nach Zufuhr von Kohlehydraten.

Zunächst wurde das Verhalten des Blut-[1]) und Harnzuckers nach Einnahme von 100 g Glukose durch Kontrolle dieser Werte in kurzen Intervallen bestimmt, da der Verlauf der beiden Kurven für die nachfolgenden Versuche von Wichtigkeit ist.

1) Bestimmung nach der Mikromethode Bang's.

Versuch 5.

Verhalten von Blut- und Harnzucker nach Einnahme von 100 g Glukose.

Zeit	Blutzucker	Harnzucker		Bemerkungen
		pCt.	g	
8,30	0,115	negativ		
9,15	—	—	—	100 g Glukose in 500 g Wasser
9,45	0,189	negativ		
10,30	0,241	1,47	0,72	
11,30	0,243	2,74	3,66	
12,15	0,241	2,76	2,26	
12,45	0,182	2,66	0,93	
1,15	0,168	2,79	0,31	
2,15	0,116	0,67	0,19	
3,15	—	negativ	—	
6 Std.	—	"	—	

Der Blutzuckergehalt steigt rasch an, um sich während $1^1/_2$ Stunden auf dem hohen Niveau von 0,241 pCt. zu halten und im Verlauf von 2 Stunden wieder zur Norm abzusinken, gleichzeitig ist auch die Glukosurie beendet. 4 Stunden nach der Zuckereinnahme ist die Ausscheidung im Harn beendet. Ueberraschend ist die gute Verwertung der Glukose, wenn diese als einziger Nahrungsstoff bei nüchternem Zustand des Pat. gereicht wird. Nach dem Verhalten des Diabetikers der strengen Kost gegenüber war diese hohe Toleranz für die Glukose kaum zu erwarten.

Es wurde der Einfluss von 50, 100 und 150 g Glukose auf den Gaswechsel untersucht. Im Stuhl ist in keinem Fall Zucker zur Ausscheidung gelangt, die Resorption der Glukose vom Darm aus war also eine vollständige. Auch Gärung ist am Stuhl nicht beobachtet worden.

Versuch 6.

Gaswechsel nach Einnahme von 50 g Glukose.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	7,00— 8,00	20,54	18,27	0,817	neg.	0,65 pro Std.	Nüchternwerte
	8,06— 9,06	20,90	19,20	0,791			"
	9,11—10,11	21,77	19,91	0,792			"
	10,16—11,16	19,92	18,91	0,765			"
Mittel der Nüchternwerte		20,78	19,09	—	—	—	
4 Std. 17 Min.	11,30—12,30	19,88	18,82	0,768	2,68	2,97 in 4 Std. 17 Min.	50 g Glukose in 150 ccm Wasser
	12,35— 1,35	20,53	18,93	0,788			
	1,41— 2,41	19,50	18,00	0,787			
	2,47— 3,47	20,33	18,14	0,815			
	3,55— 4,55	21,36	19,56	0,749	Spur		
	5,01— 6,01	21,30	19,34	0,804			
	6,06— 7,06	21,42	18,65	0,835			
	7,12— 8,12	19,87	17,69	0,816			
	8,12—10,30	—	—	—	neg. Glukose verwertet 47,32		

In den ersten $4^1/_4$ Stunden nach Einnahme von 50 g Glukose findet nicht nur keine Steigerung, sondern ein geringfügiges Absinken des Gaswechsels statt, indem die Kohlensäureproduktion pro Stunde im Mittel auf 20,06 g, der Sauerstoffverbrauch auf 18,47 g abfallen. Erst vom Beginn der fünften Stunde nach Einnahme der Glukose

an steigt der Gaswechsel für die Dauer von 3 Stunden 15 Min. etwas über den Nüchternwert des Tages an. — Diese sehr geringfügige Steigerung kann kaum mehr zu der Glukoseaufnahme in Beziehung gebracht werden, jedenfalls nicht als unmittelbare Folge.

Die Zuckerausscheidung im Harn ist $4^1/_4$ Stunden nach Aufnahme der 50 g Glukose beendet.

Versuch 7.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 g Glukose.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	6,30— 7,30	21,77	19,72	0,802	negativ	—	Nüchternwerte
	7,35— 8,35	22,52	20,83	0,768	„	—	„
Mittel der Nüchternwerte		22,15	20,23	—	—	—	—
6 Std. 26 Min.	8,45— 9,45	22,89	20,94	0,795	23,9	—	—
	9,50—10,50	22,52	20,38	0,804		—	—
	10,55—11,55	20,51	17,96	0,830		—	—
	12,00— 1,00	20,82	17,45	0,869		—	—
	1,05— 2,05	19,72	16,84	0,851		—	—
	2,11— 3,11	18,93	16,34	0,837		—	—
	3,11— 6,30	—	—	—	Spuren	—	—
	6,30— 8,30	—	—	—	„	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 g Glukose.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Bemerkungen
8,45— 9,45	22,89	20,94	76,1	—
9,45— 9,50	1,90	1,72	—	—
9,50—10,45	20,64	18,69	—	—
2 Stunden	45,43	41,35	—	—
Nüchternwert 2 Stunden	44,30	40,46	—	—
Steigerung	**1,13**	**0,89**	—	—

Azeton- und Azetessigsäurereaktion waren im Harn der Nüchternperiode stark positiv, in dem während des Versuchs gelösten Harn negativ.

Nach Zufuhr von 100 g Glukose findet nach einer sehr geringen, kurzdauernden Steigerung des Gaswechsels ein Absinken unter den Nüchternwert des Tages statt.

Die Zuckerausscheidung im Harn ist $6^1/_2$ Stunden nach Einnahme der 100 g Glukose beendet.

(Versuch 8 siehe umstehend.)

Die Gaswechselsteigerung ist für CO_2 sehr geringfügig, doch ist sie während 3 Stunden vorhanden; für Sauerstoff ist die Steigerung stärker ausgesprochen, klingt jedoch rascher ab, und der Sauerstoffwert hält sich für den ganzen Rest der Versuchsdauer von noch $8^1/_2$ Stunden etwas unter dem Nüchternwert, so dass die Hauptmenge des nicht verwerteten Zuckers nach $7^1/_2$ Stunden ausgeschieden ist. Bei der Glukosurie, die in den spätern Stunden nach dem Versuch beobachtet wird, dürfte sich schon der Einfluss des Frühstücks geltend machen, das mit Ausnahme von Versuch 5 und 6 unmittelbar im Anschluss an den Respirationsversuch gereicht werden musste und das stets Rahm enthielt, der, wie aus den spätern Versuchen hervorgeht,

Versuch 8.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 g Glukose.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	7,00—8,00	22,20	20,30	—	negativ	—	Nüchternwerte
	8,10— 9,10	22,49	22,85	0,716	—	—	100 g Glukose in 250 ccm Wasser
	9,15—10,15	22,34	20,40	0,796	14,55	1,99	0,077 g Azeton
3 Std. 12 Min.	10,22—11,22	22,84	19,80	0,839	—	—	—
	11,28—12,28	22,11	19,82	0,811	—	—	—
	12,33— 1,33	22,07	19,50	0,806	11,49	1,24	0,042 g Azeton
4 Std. 22 Min.	1,39— 2,39	21,67	19,78	0,797	—	—	—
	2,44— 3,44	21,35	19,11	0,812	—	—	—
	3,50— 4,50	23,27	20,25	0,836	—	—	—
	4,57— 5,57	22,02	19,81	0,808	0,95	0,57	0,029 g Azeton
3 Std. 18 Min.	6,02— 7,02	22,13	19,81	0,814	—	—	—
	7,02—10,00	—	—	—	2,40	—	—
	10,00—12,00	—	—	—	0,49	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 g Glukose.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Bemerkungen
8,10— 9,10	22,49	22,85	—	—
9,10— 9,15	1,87	1,80	—	—
9,15—10,15	22,34	20,40	—	—
10,15—10,22	2,26	—	—	—
10,22—11,22	22.84	—	—	3,80 g N
11,22—11,25	1,14	—	70,12	0,148 g Azeton ausgeschieden in 10¾ Std.
3 Std. 15 Min. . .	72,94	45,05 in 2 Std. 5 Min.		
Nüchternwert in 3 Std. 25 Min. CO_2	72,15	42,30 Nüchternwert für 2 Std. 5 Min. für O_2		
Steigerung	**+ 0,79**	**+ 2,75**	—	

unter den gegebenen Bedingungen sehr wohl zu Glukosurie führen kann. Die Azetonausscheidung ist in diesem Versuch erheblich geringer als in den Versuchen mit Kaseinzufuhr. Bei der Berechnung der Gaswechselsteigerung wurden stets nur die Steigerungen über den Nüchternwert des Tages berücksichtigt. In einzelnen Versuchen ist die Dauer der Gaswechselsteigerung verschieden für CO_2 und O_2, indem der Sauerstoffverbrauch meist früher wieder auf die Norm absinkt, während die Steigerung der Kohlensäureproduktion länger anhält.

(Versuch 9 siehe nebenstehend.)

Die Dauer der Steigerung ist hier geringer, im übrigen deckt sich das Resultat mit dem des vorangehenden Versuches. Die Dauer der Zuckerausscheidung scheint hier länger zu sein als in den vorhergehenden Versuchen. Doch musste die Zahl der Miktionen während der Zeit des Respirationsversuches auf ein Minimum beschränkt werden, so dass der Zeitpunkt, an dem der Harn zuckerfrei wurde, bei diesem Versuche nicht mit Sicherheit bestimmt werden konnte. In den Bestimmungen, in denen der Harn schon $6^1/_2$—$7^1/_2$ Stunden nach der Aufnahme von 100 g Glukose untersucht

Versuch 9.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 g Glukose.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	8,40— 9,40	21,53	19,12	0,813	—	0,44	Nüchternwerte (Mittel)
	9,46—10,46	22,55	21,19	0,774			
	10,51—11,51	20,99	19,25	0,791			
4 Std. 18 Min.	11,58—12,58	20,71	19,02	0,792	22,37	1,38	—
	1,04— 2,04	20,51	18,25	0,817			
	2,10— 3,10	21,12	19,03	0,807			
	3,16— 4,16	19,52	17,47	0,812			
	4,23— 5,23	20,78	17,74	0,852	5,20	0,97	—
5 Std. 39 Min.	5,28— 6,28	21,30	18,14	0,856			
	6,33— 7,33	21,88	19,04	0,855			
	7,22— 9,30	—	—	—	0,47	—	—
	9,30—11,30	—	—	—	negativ	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 g Glukose.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Bemerkungen
9,46—10,46	22,25	21,19	71,96	—
1 Stunde	22,25	21,19	2,35 g N in 10 Std. ausgeschieden	—
Nüchternwert 1 Stunde	21,53	19,12	—	—
Steigerung	+ **0,72**	+ **2,07**	—	—

worden ist, war die Zuckerausscheidung nach dieser Zeit schon beendet. In dem Versuch 5, wurde schon von der vierten Stunde an zuckerfreier Harn entleert. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, dass die Miktionen stets in die Pausen zwischen den einzelnen Beobachtungsstunden fielen.

Versuch 10.

Gaswechsel nach Zufuhr von 150 g Glukose.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
Nüchternwert	6,30— 7,30	21,60	20,40	—	—	0,31	0,012 g Azeton
	7,40— 8,40	21,90	21,17	0,7522			
	8,45— 9,45	20,73	19,33	0,7801	31,32	1,95	0,116 g Azeton
	9,50—10,50	21,24	19,29	0,8006			
4 Std. 15 Min.	10,55—11,55	21,03	20,17	0,7583			
	12,01— 1,01	21,06	18,95	0,8083			
	1,06— 2,06	21,02	19,60	0,8167	26,48	1,42	0,062 g „
	2,11— 3,11	21,04	18,96	0,8067			
4 Std. 21 Min.	3,16— 4,16	21,70	19,44	0,8119			
	4,21— 5.21	21,54	18,64	0,8393			
	5,26— 6,21	21,69	17,33	0,8344	2,24	0,43	0,034 g „
3 Std. 11 Min.	6,27— 7,27	21,69	19,36	0,8145			
	7,27—11,45	—	—	—	1,34	1,68	—
	11,45— 3,45	—	—	—	negativ	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 150 g Glukose.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Bemerkungen
7,40—8,40	21,90	21,17	88,62	—
Nüchternwert 1 Stunde	21,60	20,40	3,80 g N ausgeschied.	0,12 g Azeton ausgeschieden
Steigerung	0,30	0,77	—	—

Nach Einnahme von 150 g Glukose ergibt sich ein ähnliches Verhalten des Gaswechsels wie nach Einnahme von 100 g, trotzdem in diesem Fall 88,6 g Zucker verwertet worden sind. Die Dauer der Glukoseausscheidung im Harn beträgt jedoch 11 $^3/_4$ Stunden. Die Azetonausscheidung geht im Verlauf des Versuches zurück.

Das Resultat aller Versuche mit einmaliger Zufuhr von Glukose ist dasselbe. Es wird ein Teil der Glukose sofort ausgeschieden. Die Ausscheidung ist am reichlichsten kurz nach der Einnahme des Zuckers und bei Gabe von 100 g nach 6 Stunden zum grössten Teil abgeklungen. Nach einer Dose von 150 g dauert sie bei relativ geringer Verwertung des Zuckers 11$^3/_4$ Stunden. Bei steigender Dose wird die absolute Menge der vermehrten Glukose grösser, während die relative stark absinkt. Von 50 g werden verwertet 47 g, von 100 g 70—76 g, von 150 g nur 87 g.

Der Einfluss auf den Gaswechsel ist in allen Versuchen der gleiche. Nach Zufuhr von 50 g tritt keine, nach 100 g nur minimale Steigerung der CO_2-Ausscheidung ein, die in keinem Verhältnis zur Menge der im Organismus zurückgehaltenen Glukose steht. Dieses Verhalten stimmt überein mit dem von Johansson an mehreren Diabetikern nach Einnahme von 50 g Glukose beobachteten. Der Zucker kann nun nicht im Blut oder in den Geweben einfach retiniert worden sein, denn der Blutzuckerwert ist schon nach 6 Stunden wieder zur Norm abgesunken, die Zuckerausscheidung im Harn ist kurze Zeit später ebenfalls beendet. Die Glukose muss daher in irgend einer Form zur Verwendung gelangt sein. Auffallend bleibt, dass trotz der Hyperglykämie keine oder nur geringe Zuckerverbrennung nachweisbar ist. Wie stark die Hyperglykämie in jedem einzelnen Fall war, liess sich aus technischen Gründen nicht feststellen, doch ergibt der Kontrollversuch mit Blutzuckerbestimmung in kurzen Intervallen deutlich erhöhte Werte.

Das Verhalten des Sauerstoffs ist insofern analog demjenigen der Kohlensäure, als in den ersten Stunden keine oder nur sehr geringe Steigerung auftritt. Nach dieser ganz unbedeutenden, rasch vorübergehenden Steigerung wird aber in den meisten Versuchen ein merkliches Absinken unter den Nüchternwert des Tages beobachtet.

Es war nun am ehesten Aufschluss über das Schicksal der verwerteten Glukose zu erwarten, wenn im Anschluss an die erste Dose eine zweite gereicht wurde, und zwar nach einer Zeit, die hinreichend lang war, um die Rückbildung der durch die erste Zuckereinnahme bedingten Hyperglukämie und Glukosurie zu erlauben. Nach 6 Stunden sind nun diese Erscheinungen zum allergrössten Teil verschwunden, so

dass der Einfluss einer erneuten Zuckereinnahme rein in Erscheinung treten kann. Es wurden folgende Glukosegaben im Abstand von 6½ Stunden verabreicht: 50 g + 50 g, 50 g + 100 g, 100 g + 100 g.

V. Verhalten des Gaswechsels beim Diabetiker nach zweimaliger Glukosezufuhr im Abstand von 6½ Stunden.

Versuch 11.

Gaswechsel nach Einnahme von 50 + 50 g Glukose im Abstand von 6½ Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	7,35— 8,35	19,57	18,79	—	negativ	0,44 pro Std.	Nüchternwert
Periode 1	8,45— 9,45	20,76	19,61	0,770	5,87	2,77	50 g Glukose in 150 ccm Wasser
	9,50—10,50	21,77	20,11	0,787			
	10,55—11,55	19,85	17,83	0,791			
	12,01— 1,01	20,46	18,36	0,810			
	1,05— 2,06	19,85	18,41	0,784			
	2,11— 3,11	19,31	17,51	0,802			
Periode 2	3,20— 4,20	21,57	19,56	0,802	—		do.
	4,27— 5.27	22,03	20,53	0,781	—		—
	5,37— 6,37	21,37	18,55	0,837	—		—
	6,42— 7,42	21,58	19,89	0,789	—		—
	7,42— 8,47	—	—	—	10,49	2,02	4,79 g in 12 Std. ausgeschieden
	8,47 –11,15	—	—	—	0,64	—	—
	11,15— 1,15	—	—	—	negativ	—	—

Periode 1 5 Std. 30 Min. Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Periode 2 Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet
8,45— 9,45	20,76	19,61		3,20— 4,20	21,37	19,56	
9,45— 9,50	1,77	1,64		4,20— 4,27	2,54	2,34	
9,50—10,55	21,77	18,26		4,27— 5,27	22,03	20,53	
10,50—10,55	1,73	—		5,27— 5,37	3,61	3,26	39,35
10,55—11,55	19,85	—	44,13	5,37— 6,42	21,37	18,55	
11,55—12,01	2,02	—		6,37— 6,42	1,79	1,60	
12,01— 1,01	20,46	—		6,42— 7,40	20,86	19,23	
1,01— 1,06	1,67	—					
1,06— 2,05	19,52	—					
5 Std. 20 Min.	108,55	39,51	1 Std. für O_2	4 Std. 20 Min.	93,77	85,07	—
Nüchternwert 5 Std. 20 Min. .	104,30	37,58	1 „ „ „	Nüchternwert 4 Std. 20 Min. .	84,75	81.36	—
Steigerung in Periode 1 . . .	+5,25	+1,93	—	Steigerung in Periode 2 . . .	+9,02	+37,1	—

Das Resultat des Versuches ist insofern abweichend von den vorhergehenden, als die Zufuhr von 50 g Glukose, von denen 44,1 verwertet werden, eine mässige Steigerung des Gaswechsels bedingt. Die Einwirkung der zweiten Glukosegabe, die 6½ Stunden nach der ersten gereicht worden ist, bedingte aber eine viel bedeutendere Steigerung des Gaswechsels, trotzdem von derselben nur 39 g verwertet worden sind. Es wurde bei allen Berechnungen nur die Steigerung über den Nüchternwert des Tages berücksichtigt. Diese ist für den O_2-Verbrauch meist viel rascher abgeklungen

als für die CO_2-Ausscheidung. Im Anschluss an die erste Glukosezufuhr gehen die Gaswechselwerte öfters beträchtlich unter die Nüchternwerte des Tages herab, eine Erscheinung, die von verschiedenen Beobachtern sowohl nach Kohlehydratzufuhr wie auch von Jaquet nach Muskeltätigkeit registriert worden ist. Dieses Verhalten des Gaswechsels, das sich nur schwierig zahlenmässig in Form einer negativen Bilanz ausdrücken lässt, ist aus den ersten Tabellen jedes Versuches, die den stündlichen Gaswechsel angeben, jeweils ersichtlich. Dadurch, dass in den einzelnen Versuchen aber nur die Steigerungen berücksichtigt werden, die in den ersten Stunden nach der Zuckereinnahme auftreten, werden die Bilanzen naturgemäss stets positiv, mit Ausnahme derjenigen Fälle, in denen überhaupt von Anfang an ein Abstieg des Gaswechsels eintritt. In diesen Fällen wird die Steigerung = 0 gesetzt. Dieser Fall ist jedoch nur einmal (Versuch 6) eingetreten. Dem vollständigen Ausbleiben einer Gaswechselsteigerung kann natürlich keine andere Bedeutung zukommen, als den geringfügigen Anstiegen in den Versuchen 6—10.

Versuch 12.

Gaswechsel nach Zufuhr von 50 + 100 g Glukose im Abstand von 6½ Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	6,30— 7,30	21,95	20,13	0,793	negativ	—	Nüchternwerte
	7,35— 8,35	22,65	21,47	0,767	—	1,04 pro Std.	—
Mittel der Nüchternwerte		22,30	20,80	—	—	—	—
Periode 1	8,45— 9,45	24,74	22,06	0,811	5,02	2,99	50 g Glukose
	9,50—10,50	19,77	24,48	0,739			
	10,55—11,55	20,20	18,05	0,814			
	12,00— 1,00	19,00	17,60	0,732			
	1,05— 2,05	19,49	18,02	0,771			
	2,10— 3,10	21,20	17,61	0,875			
Periode 2	3,20— 4,20	20,28	18,83	0,783	25,47	—	100 g „
	4,25— 5,25	22,18	19,43	0,830			
	5,30— 6,30	21,10	20,12	0,759			
	6,35— 7,35	21,77	18,79	0,843			
	7,41— 8,41	21,55	18,76	0,833			
	8.45—10,45	—	—	—	0,38	—	—
	10,45—12,45	—	—	—	negativ	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 50 + 100 g Glukose.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	
8,45— 9,45	24,74	22,06	44,98	
9,45— 9,50	—	1,94	—	
9,50—10,50	—	24,48	—	
	24,74	48,48	O_2-Nüchternwert für 2 Std. 15 Min.	
CO_2-Nüchternwert f. 1 Std.	22,30	45.30		
	2,44	3,18		

Nach Zufuhr der 100 g Glukose in der zweiten Periode findet kein Ansteigen über den Nüchternwert des Tages statt.

Auch in diesem Versuch bedingen die 45 g zur Verwertung gelangte Glukose eine kurzdauernde geringfügige Gaswechselsteigerung, während der Einflus der zweiten

Gabe von **100** g ohne Einfluss auf den Gaswechsel bleibt, trotzdem 74 g im Organismus retiniert worden sind.

Versuch 13.

Gaswechsel nach Einnahme von 100 g + 100 g Glukose im Abstand von 6½ Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	6,30— 7,30	20,45	20,31	0,732	negativ		Nüchternwerte
	7,35— 8,35	20,29	19,59	0,753	—	0,48 pro Std.	—
Mittel der Nüchternwerte		20,37	19,95	—	—	—	—
Periode 1	8,45— 9,45	20,30	20,12	0,737			
	9,50—10,50	20,64	19,47	0,773			
	10,55—11,55	20,19	19,26	0,762	30,64	1,85	100 g Glukose in 250 ccm Wasser
	12,00— 1,00	20,42	18,67	0,795			
	1,05— 2,05	18,76	17,06	0,799			
	2,11— 3,11	20,41	18,41	0,806			
Periode 2	3,25— 4,25	24,65	22,77	0,797			
	4,31— 5,31	23,30	20,81	0,814			
	5,40— 6,40	22,08	20,04	0,809	24,12	2,56	do.
	6,45— 7,45	24,41	22,02	0,806			
	7,50— 8,50	23,30	21,35	0,794			
	8,50—11,00	—	—	—	2,30	—	4,41 g N in 12 Std. ausgeschieden
	11,00— 1,00	—	—	—	negativ	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Einnahme von 100 + 100 g Glukose.

Zeit 2 Std. 15 Min.	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Zeit 5 Std. 30 Min.	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet
8,45— 9,45	20,39			3,25—4,25	24,65	22,77	
9,45— 9,50	1,71	20,12	69,36	4,25—4,31	2,40	2,18	
9,50—10,50	20,64			4,31—5,31	23,30	20,81	
10,50—11,00	3,40			5,31—5,40	3,40	3,24	
				5,40—6,40	22,08	20,04	
				6,40—6,45	1,93	1,75	73,54
				6,45—7,45	24,41	22,02	
				7,45—7,50	2,03	1,81	
				7,50—8,50	23,30	21,35	
				8,50—8,55	1,94	1,83	
2 Std. 15 Min. . . .	46,14	20,12 (1 Std.)	—	2 Std. 20 Min. . . .	129,44	117,80	—
Nüchternwert 2 Std. 15 Min.	45,83	19,59 (1 Std.)	—	Nüchternwert 5 Std. 30 Min.	112,04	109,55	—
Steigerg. in Periode 1	+0,31	+0,53	—	Steigerg. in Periode 2	+17,40	+8,25	—

In Uebereinstimmung mit den Resultaten, die nach einmaliger Glukosezufuhr erhalten worden sind, üben in diesem Versuch die 69,5 g retinierter Glukose keinen steigernden Einfluss auf den Gaswechsel aus. Die Werte für Kohlensäure fallen eine Spur ab, während das Absinken für den Sauerstoffverbrauch ein recht erhebliches zu nennen ist. Ganz anders ist das Verhalten in der 2. Periode; von den 73,9 g verwerteter Glukose wird eine sehr erhebliche Steigerung des Gaswechsels bedingt, die besonders für die Kohlensäureproduktion sehr ausgesprochen ist.

In Versuch 13 ist zur Kontrolle die Stickstoffausscheidung im Harn an den vier dem Versuche vorangehenden und an den drei nachfolgenden Tagen bestimmt worden, um einen Ueberblick über die tägliche N-Ausscheidung zu gewinnen.

Tage vor dem Versuch . . .	4	3	2	1 (Gemüsetag)
Gramm N ausgeschieden . .	13,7	13,4	11,4	7,4
Tage nach dem Versuch . .	1	2	3	
Gramm N ausgeschieden . .	14,4	16,0	16,4	

Am 4.—2. Tage vor dem Versuch ist die N-Ausscheidung konstant. Am ersten Tage, dem Gemüsetag, sinkt sie stark ab, um sich an den folgenden Tagen über die Werte der Vorperiode zu erheben; es wird dies auf den gesteigerten Nahrungsbedarf nach dem kalorienarmen Versuchstag zurückzuführen sein. Die N-Ausscheidung muss als verhältnismässig gleichförmig bezeichnet werden.

Versuch 14.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 + 100 g Glukose im Abstand von 6½ Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	6,41—7,41	21,24	20,68	0,753	negativ	—	Nüchternwerte
	7,46—8,46	22,20	19,97	0,808		0,50	„
Mittel der Nüchternwerte		21,72	20,33	—	—	—	—
Periode 1	8,55— 9,55	23,47	21,71	0,988	33,66	3,37	100 g Glukose in 250 ccm Wasser
	10,01—11,01	21,61	19,00	0,827			
	11,06—12,06	22,01	19,43	0,824			
	12,12— 1,12	21,73	18,66	0,774			
	1,17— 2,17	20,39	18,77	0,772			
	2,22— 3,22	20,60	17,91	0,837			
Periode 2	3,31— 4,31	23,77	21,13	0,818	62,30	2,47	do.
	4,36— 5,36	22,48	20,54	0,796			
	5,41— 6,41	22,98	20,06	0,833			
	6,46— 7,46	23,64	21,01	0,818			
	7,51— 8,51	23,02	19,98	0,838			
	8,51—12,00	—	—	—	3,96	—	—
	12,00— 2,00	—	—	—	1,20	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 + 100 g Glukose im Abstand von 6½ Stun

Periode 1 Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Periode 2 Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet
8,55— 9,55	23,47	21,71	66,3	3,31—4,31	23,77	21,13	38,54
9,55—10,01	1,52	—		4,31—4,36	1,93	1,74	
10,01—11,01	21,61	—		4,36—5,36	22,48	20,54	
11,01—11,06	1,82	—		5,36—5,41	1,89	1,69	
11,06—12,06	22,01	—		5,41—6,41	22,98	—	
12,06—12,10	2,19	—		6,41—6,46	1,94	—	
12,10— 1,10	21,06	—		6,46—7,46	23,64	—	
				7,46—7,51	1,94	—	
				7,51—8,51	21,11	—	
CO_2 in 4 Std. 15 Min.	93,67	21,71	O_2 in 1 Std.	O_2 in 2 Std. 10 Min.	121,68	45,10	O_2 in 2 Std. 1C
Nüchternwert in 4 Std. 15 Min. . .	92,31	20,33	do.	Nüchternwert in 5 Std. 15 Min. .	114,03	44,05	do.
Steigerung in der Periode 1	+1,36	+1,38	—	Steigerung in der Periode 2	+7,65	+1,05	—

Das Verhalten des Gaswechsels in Versuch 14 deckt sich mit demjenigen in Versuch 13. Ein Unterschied besteht nur darin, dass von der zweiten Glukosezufuhr verhältnismässig wenig verwertet worden ist; diese relativ geringe Glukosemenge hat jedoch eine deutliche Erhöhung des Gaswechsels hervorgerufen, während die 66 g retinierten Zuckers der ersten Zufuhr ohne merklichen Einfluss auf den Gaswechsel geblieben sind.

Versuch 15.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 + 100 g Glukose im Abstand von $6^1/_2$ Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	7,35— 8,35	20,48	18,51	0,805	negativ	0,42 pro Std.	Nüchternwerte
Periode 1	8,50— 9,50	23,18	21,29	0,792			
	9,55—10,55	21,34	19,97	0,777			
	11,00—12,00	21,65	20,21	0,779	25,03	3,90	100 g Glukose in 250 ccm Wasser
	12,05— 1,05	20,61	22,01	0,680			
	1,10— 2,10	22,11	20,56	0,782			
	2,15— 3,15	21,73	19,84	0,797			
Periode 2	3,25— 4,25	22,69	20,68	0,798			
	4,32— 5,32	23,87	21,62	0,802			
	5,37— 6,37	25,24	20,73	0,815	36,46	2,13	do.
	6,42— 7,42	22,31	20,48	0,792			
	7,47— 8,47	22,93	20,82	0,800			
	8,47—11,00	—	—	—	3,51	—	4,03 g N in 12 Std. ausgeschieden

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 + 100 g Glukose.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet
8,50— 9,50	23,18	21,29		3,25—4,25	22,69	20,68	
9,50— 9,55	1,86	1,72		4,25—4,32	2,72	2,46	
9,55—10,55	21,34	19,97		4,32—5,32	23,87	21,62	
10,55—11,00	1,79	1,87		5,32—5,37	1,96	1,76	
11,00—12,00	21,65	20,21		5,37—6,37	23,24	20,73	60,04
12,00—12,05	1,76	1,76	74,97	6,37—6,42	1,90	1,72	
12,05— 1,05	20,61	22,01		6,42—7,42	22,31	20,48	
1,05— 1,10	1,78	1,77		7,42—7,47	1,88	1,72	
1,10— 2,10	22,11	20,56		7,47—8,45	22,17	20,12	
2,10— 2,15	1,82	1,68					
2,15— 3,10	20,11	18,19					
5 Std. 20 Min. .	138,01	131,03	—	5 Std. 20 Min. .	122,74	111,29	—
Nüchternwert in 6 Std. 20 Min. .	129,64	117,17	—	Nüchternwert in 5 Std. 20 Min. .	109,16	98.66	—
Steigerung in der Periode 1 . . .	**+ 8,37**	**+ 13,86**	—	Steigerung in der Periode 2 . . .	**+ 13,58**	**+ 12,63**	—

Die Gaswechselsteigerung in der ersten Periode ist bei der Verwertung von 75 g Glukose relativ gering im Vergleich mit der Steigerung von Kohlensäureproduktion und Sauerstoffverbrauch in der 2. Periode, während nur 60 g Zucker im Organismus verblieben sind.

Versuch 16.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 + 100 g Glukose im Abstand von 7½ Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn	N im Harn	Bemerkungen
	3,08— 4,08	21,64	20,50	0,768	negativ	0,68	Nüchternwerte
	4,14— 5,14	22,20	20,32	0,795	„		
Mittel der Nüchternwerte		21,92	20,41	—	—	—	—
Periode 1	5,25— 6,25	27,16	24,63	0,802	27,72	2,93	100 g Glukose in 250 ccm Wasser
	6,32— 7,32	25,84	23,68	0,793			
	7,40— 8,40	24,95	22,37	0,811			
	8,46— 9,46	23,23	20,30	0,832			
	9,53—10,53	20,66	18,23	0,824			
	10,58—11,58	20,18	16,55	0,887			
	12,03— 1,03	20,20	17,69	0,831			
Periode 2	1,15— 2,15	22,44	20,01	0,815	35,7	2,00	do.
	2,21— 3,21	22,87	19,81	0,840			
	3,27— 4,27	22,31	18,77	0,864			
	4,32— 5,32	21,52	18,33	0,854			
	5,40— 6,40	22,38	19,36	0,841			
	6,45— 7,45	21,05	18,44	0,830	8,25	0,84	im Stuhl keine Glukose
	7,45— 1,00	—	—	—	1,10	—	
	1,00— 3,00	—	—	—	0,02	—	—

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 + 100 g Glukose im Abstand von 7½ Stunden.

Periode 1 Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet	Periode 2 Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Glukose verwertet
5,25—6,25	27,16	24,63	72,3	1,15—2,15	22,44	20,01	55
6,25—6,32	2,40	2,10		2,15—2,21	2,67	2,34	
6,32—7,32	25,84	23,68		2,21—3,21	22,87	19,81	
7,32—7,40	2,96	2,70		3,21—3,27	2,26	1,92	
7,40—8,40	24,95	22,37		3,27—4,27	22,31	18,77	
8,40—8,46	2,40	2,10		4,27—4,32	1,83	1,54	
8,46—9,46	23,23	20,30		4,32—5,32	21,52	18,33	
9,46—9,55	3,29	2,89		5,32—5,40	2,93	2,51	
				5,40—6,40	22,38	19,36	
				6,40—6,45	1,81	1,57	
				6,45—7,45	21,05	18,44	
4 Std. 30 Min.	112,23	100,77	—	6 Std. 30 Min.	144,07	124,60	—
Nüchternwert 4 Std. 30 Min.	98,64	91,85	—	Nüchternwert[1]) 6 Std. 30 Min.	132,27	113,68	—
Steigerung in der Periode 1	**+13,59**	**+ 8,92**	—	Steigerung in der Periode 2	**+11,80**	**+10,92**	—

1) Als Nüchternwert für die 2. Periode wurde das Mittel aus den drei letzten Werten der ersten Versuchshälfte gewählt. 20,35 weil sich der Gaswechsel im Verlauf von mehr als 3 Stunden konstant auf dieser Höhe gehalten hat und weil der Nüchternwert des Tages verhältnismässig früh, 7 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme bestimmt worden ist.

Die Mehrzahl der Versuche ergibt eine verhältnismässig gute Ausnützung der ersten Zuckergabe. Die Ausnützung ist ziemlich gleich-

mässig, sie schwankt nur zwischen 66 und 74 g für 100 g Zufuhr. Entsprechend den Befunden bei einmaliger Glukosezufuhr findet nach der ersten Zuckereinnahme in den meisten Versuchen keine oder nur geringe Steigerung des Gaswechsels statt. Dagegen tritt in einigen Fällen in den späteren Stunden ein deutliches Absinken der CO_2-Produktion und besonders auch des Sauerstoffbedarfes unter den Nüchternwert des Tages ein. Ein Verhalten, das schon von verschiedenen Autoren[1]) nach Nahrungszufuhr und ebenso nach angestrengter Muskeltätigkeit registriert worden ist[2]). Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei der 2. Dose. Die Verwertung derselben ist mit Ausnahme von Versuch 13 viel geringer als für die erste Zufuhr und erheblichen Schwankungen unterworfen, indem von 100 g 38—73 g im Organismus verbleiben. Dagegen ist eine ausgesprochene Einwirkung auf den Gaswechsel erkennbar und zwar im Sinne einer Steigerung. Unmittelbar nach der Zuckereinnahme steigen Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffverbrauch an, und der Gaswechsel bleibt in den nächsten 4—5 Stunden erhöht.

Das Verhalten des Gaswechsels in den einzelnen Versuchen ist in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Verhalten der Glukoseausscheidung und des Gaswechsels in Versuch 6—16.

Versuch	Glukose eingenommen in Periode		Glukose verwertet in Periode		Steigerung der CO_2-Ausscheidung in Periode		Steigerung des O_2-Verbrauchs in Periode	
	1	2	1	2	1	2	1	2
6	50	—	47,3	—	0	—	0	—
7	100	—	76,1	—	1,13	—	0,89	—
8	100	—	70,1	—	0,79	—	2,75	—
9	100	—	72,0	—	0,72	—	2,07	—
10	150	—	88,6	—	0,30	—	0,77	—
11	50	50	44,1	39,4	5,25	9,02	1,93	3,71
12	50	100	45,0	74,0	2,44	0	3,18	0
13	100	100	69,4	73,5	0,31	17,40	0,53	8,25
14	100	100	66,3	38,5	1,36	7,65	1.38	1,05
15	100	100	75,0	53,9	8,37	13,58	13,86	12,63
16	100	100	72,3	55,0	13,60	11,80	8,90	10,92

Wird für die vier letzten Versuche (13—16), in denen für jede Periode 100 g Glukose gereicht worden sind, um allgemein orientierende Zahlen zu gewinnen, das Mittel genommen für die in der 1. und 2. Periode verwertete Glukose und für die Steigerung der CO_2-Ausscheidung in den beiden Perioden, so erhält man folgende Werte:

	Verwertet in der	Steigerung der CO_2-Ausscheidung	Steigerung des O_2-Verbrauchs
Periode 1 . .	70,85 g	5,9	6,18
„ 2 . .	55,20 g	12,6	8,21

1) Johannsson, Löffler, l. c.

2) Jaquet, l. c.

Diese Mittelzahlen zeigen sehr deutlich den Unterschied zwischen der 1. und der 2. Periode an. Trotz ausgiebiger Verwertung des Zuckers in der 1. Periode ist die Steigerung der CO_2-Ausscheidung nur mässig, in der 2. Periode dagegen bei bedeutend geringerer Verwertung des zugeführten Zuckers ist die CO_2-Ausscheidung bedeutend höher, indem sie mehr als das Doppelte des Wertes der 1. Periode erreicht.

Für den Sauerstoffverbrauch sind die Unterschiede weniger scharf. Zwar gehört auch zu der bedeutenderen Glukoseverwertung in der 1. Periode ein niedrigerer O_2-Verbrauch und der geringeren Glukoseverwertung in der 2. Periode entspricht ein relativ hoher, doch sind die Unterschiede nicht so bedeutend wie für die CO_2-Ausscheidung. Für die Bewertung muss aber noch besonders hervorgehoben werden, dass die Werte für den stündlichen O_2-Verbrauch in allen Versuchen mit Ausnahme von Nummer 15 nach einer mehr oder weniger kurzdauernden Steigerung im Verlauf der späteren Stunden unter den Nüchternwert des Tages abfielen und zwar manchmal recht bedeutend. Dieser Abfall der Werte für die CO_2-Ausscheidung ist ebenfalls in vielen Versuchen deutlich, jedoch meist lange nicht so ausgesprochen wie für den O_2-Verbrauch. In den Berechnungen sind vorläufig nur die Steigerungen über den Grundumsatz berücksichtigt worden. Das Absinken der Werte unter den Nüchternwert soll vorläufig nur registriert werden, ohne dass näher auf diese komplexe Frage eingetreten wird.

Wird in den Versuchen, in denen die Gaswechselsteigerung beträchtlichere Werte erreicht, die Menge des von der zweiten Gabe verwerteten Zuckers mit der Ausscheidung der Kohlensäure in Beziehung gesetzt, unter Zugrundelegung der Berechnungsweise Johannsson's, indem aus den erhaltenen Zahlen berechnet wird, welche Steigerung der Kohlensäureausscheidung einer bestimmten Menge verwertbarer Glukose entspricht, so ergibt sich aus Versuch 5, dass 39,4 g verwertete Glukose eine Steigerung der Kohlensäureproduktion um 9 g bewirken, aus Versuch 8, dass 38,5 g Glukose eine solche von 7,7 g hervorbringen. Daraus berechnet sich eine Kohlensäureproduktion von 10,75 g im Mittel für 50 g verwerteter Glukose.

Die Proportionalität zwischen verwerteter Glukose und Kohlensäurebildung zeigt sich sehr deutlich in der nachstehenden Tabelle III, die auf Grund der oben erhaltenen Zahlen berechnet ist. Die Versuche sind nach der Menge der jeweils verwerteten Glukose geordnet.

Die Abweichung der beobachteten Werte von den berechneten muss als sehr gering bezeichnet werden, so dass man mit Sicherheit feststellen kann, dass zwischen der Menge der in der 2. Gabe verwerteten Glukose und der Kohlensäureproduktion eine direkte Proportionalität besteht, in den Fällen, in denen eine erhebliche Einwirkung auf den Gaswechsel überhaupt stattge-

funden hat. Die Beobachtung, dass in Versuch 6 nach Einnahme von 50 + 100 g Glukose nur eine sehr geringfügige Steigerung des Gaswechsels stattgefunden hat, ist im Hinblick auf die Versuche nach einmaliger Zufuhr von 100 und von 150 g Glukose, die ebenfalls einen Einfluss auf den Gaswechsel vermissen liessen, nicht erstaunlich. Schwieriger zu deuten ist die zweimal beobachtete Steigerung des Gaswechsels, die schon nach Zufuhr von 50 g Glukose eingetreten ist, doch widerspricht auch diese Beobachtung der später zu erörternden Auffassung nicht.

Tabelle III.

Versuchsnummer	Verwertete Glukose in Gramm	Steigerung der CO_2-Ausscheidung in Gramm		Differenz
		beobachtet	berechnet	
14	38,5	7,7	8,3	— 0,6
11	39,4	9,0	8,5	+ 0,5
16 (2)	55	11,8	11,8	0
15	60	13,6	12,9	+ 0,7
16 (1)	72,3	13,6	15,5	— 1,9
13	73	17,4	15,7	+ 1,7

Für den Sauerstoffverbrauch liegen die Verhältnisse komplizierter, indem sich eine Proportionalität zwischen Glukoseverwertung und Sauerstoffverbrauch nicht finden lässt. Dafür dürfte in erster Linie der Umstand verantwortlich zu machen sein, dass in den meisten Versuchen ein sehr erhebliches Absinken der Sauerstoffwerte auftritt. Die Steigerung für den Sauerstoff fällt bedeutend aus, dort wo kein vorheriges Absinken stattgefunden hat, wie in Versuch 9; sie ist gering im Anschluss an eine bedeutende Senkung, wie in Versuch 7.

Die strenge Proportionalität zwischen der Menge des verwerteten Zuckers und der Steigerung der Kohlensäure besteht in gleicher Weise wie beim Gesunden. Auch ist die absolute CO_2-Steigerung für 50 g verwertete Glukose ebenso gross, wie beim normalen, bei dem sie durchschnittlich 10 g beträgt.

Es unterliegt daher keinem Zweifel, dass die zur Verwertung gelangende Glukosemenge der **2. Portion** die gleichen unmittelbaren Veränderungen erleidet wie beim Gesunden.

Wie erklärt sich nun das häufige Fehlen des Einflusses auf den Gaswechsel bei Zufuhr der ersten Glukosegabe?

Die verwertete Glukose kann gleich nach ihrer Einnahme nach drei Richtungen hin Umwandlungen erfahren, erstens kann sie unmittelbar verbrannt werden, erleidet oxydative Umwandlung, gibt also Anlass zu Mehrverbrauch von Sauerstoff und Mehrausscheidung von Kohlensäure. Zweitens kommen Umwandlungen reduktiver Art in Betracht, der Zucker geht in sauerstoffärmere Verbindungen über, also in erster Linie in Fett.

Dies müsste sich am respiratorischen Stoffwechsel durch ein Absinken des Sauerstoffverbrauches bei gleichbleibenden Werten für Kohlensäure äussern. Schliesslich kann die Glukose noch in der Weise umgewandelt werden, dass sie unter Wasseraustritt zu grösseren Molekülen kondensiert wird, also in Glykogen übergeht. Diese Art der Veränderung wird auf den Gaswechsel keinerlei Einfluss ausüben. Die erste Art der Verwertung, die unmittelbare Verbrennung, ist für die Hauptmenge der ersten Zuckerportion auszuschliessen, weil nach ihrer Einnahme in der Mehrzahl der Fälle die Steigerung des Gaswechsels nur unbedeutend ist (Versuche 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14). In Versuch 11, 15 und 16 findet schon in der ersten Periode eine ausgesprochene Steigerung des Gaswechsels statt, so dass hier unmittelbare Verbrennung der Glukose in erheblicherem Masse angenommen werden muss. Die Proportionalität zwischen der Menge verwerteter Glukose und Steigerung der CO_2-Ausscheidung in der 1. Periode besteht aber unter allen 11 Versuchen mit Zuckerzufuhr nur einmal in Versuch 16, während für die zweite Gabe diese Proportionalität in allen Fällen, in denen die Steigerung überhaupt auftritt, beobachtet wird (Versuche 11, 13, 14, 15, 16). Für die zweite Art der Umwandlung scheint der Umstand zu sprechen, dass in einer Reihe von Versuchen ein deutliches Absinken der Sauerstoffwerte unter den normalen Nüchternwert zur Beobachtung kommt. Fettbildung ist danach wohl möglich, wenn sie auch anscheinend nicht in sehr hohem Masse erfolgt. Ein beträchtlicher Teil des Zuckers muss bei der ersten Zufuhr in einer solchen Form zur Ablagerung gelangen, dass sich der Einfluss dieses thesaurierten Zuckers bei der zweiten Glukosezufuhr wieder geltend macht; denn bei der zweiten Zufuhr tritt nun regelmässig Zuckerverbrennung ein, die sich eben durch eine der verwerteten Glukosemenge proportionale Steigerung der Kohlensäureproduktion dokumentiert. Es ist schwierig sich vorzustellen, dass der in der ersten Zufuhr gespeicherte Zucker nach Umwandlung in Fett seinen Einfluss bei weitern Zufuhren wieder geltend machen könnte. Auch ist zu erwarten, dass das Vermögen des Organismus zur Fettbildung bei Zufuhr der zweiten Dose in gleicher Weise vorhanden ist, wie bei Aufnahme der ersten. Es muss aber nach dem beobachteten Verhalten das Speicherungsvermögen für die erste Dose ein verhältnismässig eng begrenztes sein. Dies ist am einfachsten erklärlich durch die Annahme, dass ein Teil des Zuckers in Form von Glykogen aufgestapelt worden ist, und damit steht auch das Verhalten des Gaswechsels in Einklang. Die verschiedene Einwirkung der ersten und der zweiten Zuckerzufuhr weist mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass ein Teil der ersten Dose zur Glykogenbildung verwertet worden ist und erst nach Anfüllung des Depots die Verbrennung der Glukose der 2. Portion, die sich in der Gaswechselsteigerung zu erkennen gibt, beginnt. Für die zur Verwertung gelangende Glukose verläuft sie dann in gleicher Weise wie beim Gesunden.

Aber auch das Verhalten des Gaswechsels bei Zufuhr der ersten Dose findet ihr Analogon beim Gesunden, indem sich der Diabetiker ganz so verhält, wie die glykogenarm gemachten normalen Versuchspersonen Johannsson's[1]).

Dass wir in unserm Diabetiker unter den Bedingungen des Versuches eine glykogenarme Versuchsperson vor uns haben, ergibt sich aus dem Umstand, dass grosse Mengen von Azetonkörpern im Harn ausgeschieden werden, und dass die N-Ausscheidung ohne Nahrungszufuhr verhältnismässig hoch war. Wir haben also im Diabetiker unter den Bedingungen unserer Versuche nicht einen Nüchternen im eigentlichen Sinne vor uns, sondern einen Hungernden.

Nur ein Versuch (Nr. 16) ergibt für die 1. und für die 2. Periode eine Mehrausscheidung von Kohlensäure, die der verwerteten Zuckermenge proportional ist. Hier zeigt sich also das gleiche Verhalten wie beim gesunden Menschen im nüchternen Zustand, d. h. mit ergänztem Glykogenvorrat. Ob dieses abweichende Verhalten gegenüber allen andern Versuchen zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass dieser Versuch schon 9 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme begonnen worden ist, lässt sich schwer entscheiden, ist aber wohl möglich.

Es muss weiteren Versuchen vorbehalten bleiben, die Richtigkeit der hier entwickelten Deutung für das unterschiedliche Verhalten des Gaswechsels beim Diabetiker bei einmaliger und bei zweimaliger Glukosezufuhr zu prüfen.

Der Umstand, dass beim pankreaslosen Hund und bei dem am Koma verstorbenen Menschen glykogenfreie Lebern gefunden werden, ist kein Beweis dafür, dass der Diabetiker überhaupt kein Glykogen ansetzen kann. In den ersten Fällen handelt es sich um „absoluten" Diabetes, um vollständiges, oder nahezu vollständiges Unvermögen des Organismus, Kohlehydrate zu verwerten, ein Zustand, mit dem das Leben nur für ganz kurze Zeit vereinbar ist. Die Versuche bei absolutem Diabetes sind wohl geeignet über das Wesen der diabetischen Störung Aufklärung zu geben, direkte Schlüsse über den Stoffwechsel des diabetischen Menschen während des grössten Teiles seiner Krankheit lassen sie jedoch nicht zu. Dass die Organe auch des schweren Diabetikers Glykogen zu speichern imstande sind, ergibt sich aus dem bekannten Glykogenbefunde in den Nierenepithelien bei schwerem Diabetes.

Die Bilanzversuche lassen natürlich keinen Schluss zu über den Ort der Glykogenspeicherung. Da es sich aber um den Ansatz grösserer Mengen handelt, muss der Stapelplatz auch in einem grösseren Organ zu suchen sein und dafür kommt wohl, wie beim Gesunden, in erster Linie die Leber in Frage.

Ohne aus Bilanzversuchen zu weitgehende Schlüsse auf den intermediären Stoffwechsel ziehen zu wollen, können wir doch sagen, dass

1) Johannsson, l. c.

nach den vorliegenden Versuchen in einem Fall von mittelschwerem Diabetes Glykogenansatz erfolgt, und dass nach Anreicherung der Glykogendepots ein Teil des Zuckers wie beim Gesunden verbrannt wird.

Dieser Befund ist in vollständiger Uebereinstimmung mit der Feststellung K. Barrenscheen's[1]), dass partielle Pankreasausschaltung bei ausgeprägten funktionellen Störungen die Glykogenbildung in der isolierten überlebenden Leber des betreffenden Hundes nicht hindert.

Endlich ergibt sich im Hinblick auf das Verhalten des Gaswechsels nach Kaseinzufuhr die bemerkenswerte Feststellung, dass die absolute Erhöhung des Gaswechsels die durch Kasein hervorgerufen wird, vom Vorhandensein oder Fehlen der Glykogendepots unabhängig ist. Im Gegensatz zu einmaliger Zuckerzufuhr setzt nach Kaseineinnahme die Steigerung der Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffverbrauches in den meisten Fällen sofort ein und erreicht absolut die gleichen Werte wie beim Gesunden. Derjenige Teil des Kaseins, der zur Gaswechselsteigerung Anlass gibt, kann kaum in Kohlehydrat umgewandelt worden sein, denn wären intermediär Kohlehydratkomplexe entstanden, so wären diese wohl der Glykogenbildung anheim gefallen. Ob tatsächlich aus dem nicht unmittelbar verbrennenden Anteil des Kaseins doch Glykogen entsteht, könnte durch die Zufuhr von Glukose in geeignetem Abstand nach der Kaseinnahrung entschieden werden.

Im Hinblick auf die Resultate Johannsson's wurde noch ein Versuch mit Lävulosezufuhr ausgeführt und dabei in gleicher Weise verfahren, wie bei den Glukoseversuchen.

Versuch 17.

Gaswechsel nach Zufuhr von 100 g + 100 g Lävulose im Abstand von 7 Stunden.

	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	$\frac{CO_2}{O_2}$	Glukose im Harn.	N im Harn	Bemerkungen
	6,30— 7,30	22,13	19,78	0,814	negativ	—	Nüchternwert
	7,35— 8,35	22,36	19,49	0,834		—	"
Mittel der Nüchternwerte		22,25	19,63	—	—	—	—
Periode 1	8,45— 9,45	24,27	21,16	0,834	9,2	—	100 g Lävulose in 250 g Wasser
	9,50—11,15	34,67	28,85	0,874			
	11,25—12,25	22,83	19,50	0,851			
	12,30— 1,30	21,36	17,95	0,857			
	1,34— 2,34	21,54	18.74	0,078			
	2,39— 3,39	19,54	17,60	0,808			
Periode 2	3,46— 4,46	23,84	19,92	0,870	20,25	—	do.
	4,51— 5.51	23,99	21,74	0,830			
	5,56— 6,56	24,44	20,86	0,852			
	7,03— 8,03	24,68	21,33	0,842			
	8,08— 9,08	23,32	21,10	0,842			
	9,08—11,00	—	—	—	1,87	—	—

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 58. S. 277.

Steigerung des Gaswechsels nach Zufuhr von 100 g + 100 g Lävulose im Abstand von 7 Std.

Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Fruktose verwertet	Zeit	CO_2-Ausscheidung	O_2-Verbrauch	Fruktose verwertet
8,45— 9,45	24,27	21,16	90,8	3,46— 4,16	23,84	19,92	77,88
9,45— 9,50	2,03	1,73		4,46— 4,51	1,99	1,73	
9,50—11,15	34,67	28,85		4,51— 5,51	23,99	21,74	
11,15—11,25	3,94	3,21		5,51— 5,56	2,01	1,77	
11,25—12,25	22,83	19,50		5,56— 6,56	24,44	20,86	
12,25—12,30	3,69	1,54		6,56— 7,03	2,04	2,46	
—	—	—	—	7,03— 8,03	24,68	21,33	
—	—	—	—	8,03— 8,08	1,91	1,77	
—	—	—	—	8,08— 9,08	23,32	21,10	
—	—	—	—	9,08— 9,16	3,03	2,70	
3 Std. 45 Min.	91,43	75,89	—	5 Std. 30 Min.	131,25	115,38	—
Nüchternwert in 3 Std. 45 Min. .	83,44	73,61	—	Nüchternwert in 5 Std. 30 Min. .	123,38	107,97	—
Steigerung	+ 7,99	+ 2,28	—	Steigerung	+ 7,87	+ 7,41	—

Trotz des auffallend hohen Nüchternwertes des Tages steigt im Anschluss an die erste Fruktosezufuhr der Gaswechsel erheblich an, um für die Dauer von $3^3/_4$ Stunden sich auf einem hohen Niveau zu halten (vgl. Versuch 12 mit ebenfalls hohem Nüchternwert und Zufuhr von 50 g Glukose). In der ersten Periode sind 90 g Fruktose verwertet worden. Diese bedingen eine Steigerung des Gaswechsels von nahezu 8 g. Die Steigerung ist nicht proportional der Zuckerzufuhr; doch ist sie im Vergleich mit den Werten, die für die erste Glukoseportion erhalten worden sind, als beträchtlich zu bezeichnen. Der Gaswechsel sinkt dann stark ab, um sich für die Dauer von drei weiteren Stunden auf Werten zu halten, die erheblich unter dem Nüchternwert des Tages liegen. Nach Einnahme der zweiten Fruktosemenge steigt der Gaswechsel wieder erheblich an.

Wird der Berechnung der Gaswechselsteigerung der Nüchternwert des Tages zugrunde gelegt, so ergibt sich eine Steigerung in der zweiten Periode von $5^1/_2$ Stunden von 7,87 g CO_2 und 7,41 g O_2. Es ist aber vielleicht richtiger, in diesem Falle statt des hohen Nüchternwertes des Tages das Mittel aus den Werten der dreistündigen Periode 12 Uhr 20 Min. bis 3 Uhr 39 Min. der Berechnung zugrunde zu legen und als Ausgangszahl einen Wert zu nehmen, der für CO_2 20,85 g, für O_2 18,11 g beträgt. Nach dieser Betrachtungsweise würde die Gaswechselsteigerung in der 2. Periode erheblich stärker sein, nämlich:

Ausscheidung in der 2. Periode 5 Std. 30 Min. . .	131,25 g CO_2	115,38 g O_2
Nüchternwert für 5 Std. 30 Min.	114,68 g CO_2	99,61 g O_2
Steigerung . .	**16,57** g CO_2	**15,77** g O_2

Nach dieser Betrachtungsweise würde die durch Fruktose bedingte Gaswechselsteigerung nahezu proportional der zugeführten Zuckermenge sein. Eine bedeutendere Wirkung der Fruktose der Glukose gegenüber

lässt sich in diesem Versuch nicht nachweisen. Auch Johannsson berichtet über gesunde Personen, bei denen beide Zuckerarten nahezu die gleiche Steigerung der Kohlensäureabgabe bewirkt haben.

Bemerkenswert ist in unserm Versuch, dass die Fruktose besser verwertet worden ist als die Glukose und dass der Harnzucker, der im Anschluss an Fruktosezufuhr ausgeschieden worden ist, zum weitaus grössten Teil aus Glukose bestanden hat.

VI. Während nun bei unserm Diabetiker die Verwertung der Glukose auffallend gut ist, wenn diese allein gereicht wird, ist die Toleranz für Kohlehydrate z. B. Zucker, Brot oder Kartoffeln, wenn diese als Zulage zu strenger Kost gegeben werden, niedrig zu nennen. Sie beträgt für Kohlehydrate in Form von Brot oder von einem Aequivalent Zucker oder Kartoffeln bei täglicher Zufuhr des Kohlehydrats nur etwa 20 g. Dabei tritt die Glukosurie aber erst am 3. Tage auf, steigt jedoch bei gleichbleibender Kohlehydratzufuhr, wie aus Tabelle IV hervorgeht.

Im Hinblick auf die im Vorhergehenden erhaltenen Resultate wurde versucht, nach einer Kohlehydratgabe den Organismus stets wieder an Glykogen verarmen zu lassen, um so eventuell eine absolut grössere Verwertung des Zuckers erzielen zu können. Die Kohlehydratzufuhr erfolgte in dieser Reihe jeden zweiten Tag. Wird das Kohlehydrat in dieser Weise gegeben, so wird bei langsamer Steigerung der Dose eine höhere Toleranzgrenze erreicht. Bei derartig geregelter Zufuhr werden jeden zweiten Tag **60—65 g** Brot vertragen, also eine absolut etwas grössere Menge als bei täglicher Zufuhr geringerer Dosen. Zur Deutung dieses Verhaltens der Kohlehydrattoleranz können wir die gleiche Betrachtungsweise heranziehen wie für die Versuche mit grosser Zuckermenge. Der Unterschied besteht nur darin, dass hier die Toleranzgrenze nicht überschritten wird. Es würde demnach einen gewissen Vorteil bieten, durch Kohlehydratzufuhr die Kohlehydratdepots anzureichern, und dann diese Depots dem vollständigen Abbau preiszugeben, ohne sie vorher wieder zu ergänzen.

Tabelle IV.

Toleranz bei Kohlehydratzufuhr zu strenger Kost.

Datum	Kohlehydrat in der Nahrung	Zucker im Urin g	Datum	Kohlehydrat in der Nahrung	Zucker im Urin g
18./19. 12. 1915	20 g Zucker	—	14./15. 1. 1916	20 g Zucker	—
19./20. 12. 1915	20 g „	—	15./16. 1. 1916	20 g „	—
20./21. 12. 1915	20 g „	0,22	16./17. 1. 1916	20 g „	Spur
12./22. 12. 1915	—	4,4	17./18. 1. 1916	20 g „	1,2
22./23. 12. 1915	—	Spur	18./19. 1. 1916	20 g „	1,1
23./24. 12. 1915	—	—	19./20. 1. 1916	20 g „	4,05
6 Tage negativ bei strenger Kost			20./21. 1. 1916	20 g „	4,23
			Gemüsetag	—	—
			2 Tage strenge Kost		

Datum	Kohlehydrat in der Nahrung	Zucker im Urin g
24./25. 1 1916	20 g Brot	—
25./26. 1. 1916	20 g „	—
26./27. 1. 1916	30 g „	—
27./28. 1. 1916	30 g „	—
28./29. 1. 1916	30 g „	—
29./30. 1. 1916	40 g „	1,53
30./31. 1. 1916	30 g „	2,9
31./ 1. 2. 1916	30 g „	3,46
1./ 2. 2. 1916	Gemüsetag	1,97
2./ 3. 2. 1916	20 g „	—
3./ 4. 2. 1916	20 g „	—
4./ 5. 2. 1916	20 g „	Spur
5./ 6. 2. 1916	20 g „	4,9
6./ 7. 2. 1916	Strenge Kost	Spur
7./ 8. 2. 1916	20 g Brot	—
8./ 9. 2. 1916	Gemüsetag	—
9./10. 2. 1916	20 g Brot	—
10./11. 2. 1916	—	—
11./12. 2. 1916	20 g „	—
12./13. 2. 1916	—	—
13./14. 2. 1916	20 g „	—
14./15. 2. 1916	—	—
15./16. 2. 1916	20 g „	—
16./17. 2. 1916	—	—
17./18. 2. 1916	30 g „	—
18./19. 2. 1916	—	—
19./20. 2. 1916	30 g „	—
20./21. 2. 1916	—	—
21./22. 2. 1916	30 g „	—
22./23. 2. 1916	—	—
23./24. 2. 1916	40 g „	—
24./25. 2. 1916	—	—
25./26. 2. 1916	40 g „	1,12
26./27. 2. 1816	—	—
27./28. 2. 1916	30 g „	Spur
28./29. 2. 1916	—	1,59
29./30. 3. 1916	40 g Brot	5,07
1./ 2. 3. 1916	Gemüsetag	2,75
2./ 3. 3. 1916	—	—
3./ 4. 3. 1916	30 g Brot	—
4./ 5. 3. 1916	—	—
5./ 6. 3. 1916	30 g „	—
6./ 7. 3. 1916	—	—
7./ 8. 3. 1916	30 g „	—
8./ 9. 3. 1916	—	—
9./10. 3. 1916	35 g „	—
10./11. 3. 1916	—	—
11./12. 3. 1916	35 g „	—
12./13. 3. 1916	—	—
13./14. 3. 1916	40 g „	—
14./15. 3. 1916	—	—
15./16. 3. 1916	45 g „	—
16./17. 3. 1916	—	—
17./18. 3. 1916	45 g „	—
18./19. 3. 1916	—	—
19./20. 3. 1916	50 g „	—
20./21. 3. 1916	—	—
21./22. 3. 1916	55 g „	—
22./23. 3. 1916	—	—
23./24. 3. 1916	55 g „	—
24./25. 3. 1916	—	—
25./26. 3. 1916	60 g „	—
26./27. 3. 1916	—	—
27./28. 3. 1916	65 g „	—
28./29. 3. 1916	—	—
29./30. 3. 1916	70 g „	Spur
30./31. 3. 1916	—	—
31./ 1. 4. 1916	Gemüsetag	—
1./ 2. 4. 1916	70 g Brot	0,38
2./ 3. 4. 1916	—	0,42

Die so erzielte grössere Kohlehydratverwertung dürfte ihren Einfluss auf die Verminderung der Azetonkörperbildung zur Geltung bringen. Die hohe Toleranz für Kohlehydrate der Gemüse erklärt sich vielleicht zum Teil auch dadurch, dass die Gemüse meist im Anschluss an strenge Kost gegeben werden, also in einem Zustand hochgradiger Kohlehydratverarmung des Organismus.

Auch für die Toleranz des Hafers bestehen ähnliche Verhältnisse, Die Wirkung der Hafertage ist eine beschränkte, und die Haferkur länger fortzusetzen als die klassischen drei Tage hat in der Regel wenig Nutzen, indem die Zuckerausscheidung, die im allgemeinen am ersten Hafertage am geringsten ist, schon am zweiten Tage steigt, um am dritten Tage nicht selten beträchtliche Werte zu erreichen. Auch dies erklärt sich offenbar durch den Umstand, dass zuerst das Glykogendepot gefüllt wird; sobald dies geschehen ist, wird die Menge der für den Organismus verwertbaren Glukosemenge geringer.

Zusammenfassung der Resultate.

Ein reiner Eiweisskörper wie Kasein bewirkt beim mittelschweren Diabetes die gleiche Steigerung des respiratorischen Gaswechsels wie beim Gesunden.

Einmalige Zufuhr von Glukose in Mengen von 50, 100 und 150 g pro dosi kann bei einer Verwertung von 45, 75 bzw. 88 g des Zuckers ohne merklichen Einfluss auf den Gaswechsel bleiben.

Zufuhr einer zweiten Glukosegabe im Abstand von 6—7 Stunden von der ersten ergibt schlechtere Verwertung. Dagegen zeigt sich stets eine Einwirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel.

Die Steigerung der Kohlensäureabgabe ist proportional der Menge der verwerteten Zuckermenge der zweiten Dose, vorausgesetzt, dass die erste Zufuhr hinreichend gross gewesen ist.

Das verschiedene Verhalten des Gaswechsels bei der ersten und bei der zweiten Zuckerzufuhr ist in der Weise aufzufassen, dass die erste Gabe Glykogenbildung bewirkt. Die zweite Gabe trifft die Glykogendepots gefüllt, und der verwertete Zucker wird wie beim Gesunden teilweise verbrannt.

Therapeutisch ergibt sich daraus die Anregung, beim Diabetiker nach Kohlehydratzufuhr, die Glykogendepots stets wieder sich vollständig entleeren zu lassen bis eine weitere Kohlehydratgabe gereicht wird. Durch Kohlehydratzufuhr, die auf jeden zweiten Tag beschränkt wurde, liess sich keine Verwertung erzielen.

Prinzipielle Unterschiede in der Verwertung der Glukose konnten bei einem mittelschweren Diabetiker dem Gesunden gegenüber nicht festgestellt werden; es handelt sich in erster Linie um eine **quantitative** Störung im Zuckerstoffwechsel.

XVI.

Aus der I. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Die Ausfallsbedingungen der freien Harnsäure in tierischen Flüssigkeiten.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Rudolf Kohler.**

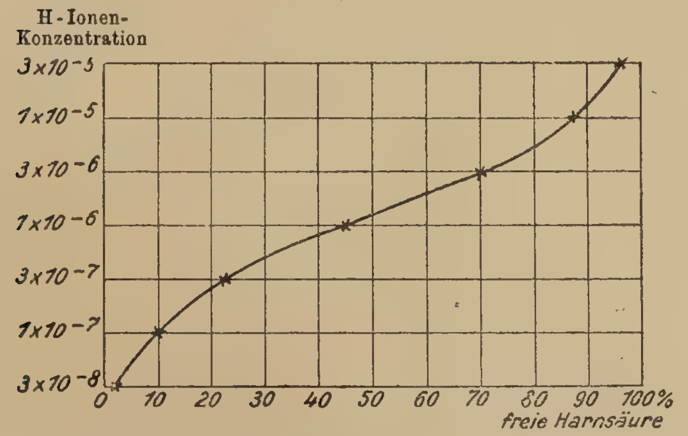
(Mit 2 Kurven im Text.)

Die Azidität des Harns schwankt im allgemeinen zwischen den Werten $3{,}0 \times 10^{-8}$ (Reaktion des Blutes) und etwa 3×10^{-5}. Nach den Betrachtungen von Henderson und Spiro[1]) hängt von der Azidität allein das Teilungsverhältnis $\frac{\text{Freie Harnsäure}}{\text{Urat}}$ ab. Der Prozentsatz an freier Harnsäure für die verschiedenen Aziditätsgrade ist aus folgender Tabelle ersichtlich und durch die Kurve veranschaulicht.

Tabelle 1.

	H-Ionen-Konzentration	Freie Harnsäure in pCt.
Blutreaktion	3×10^{-8}	2
Neutralpunkt	1×10^{-7}	10
	3×10^{-7}	22
	1×10^{-6}	45
Normaler schwachsaurer Harn	3×10^{-6}	70
Stärker saurer Harn	1×10^{-5}	88
Sehr saurer Harn	3×10^{-5}	96


Kurve 1.



---

1) Basen- und Säuregleichgewicht im Harn. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 15. S. 105.

Im Harn ist für den Säuregrad im wesentlichen bestimmend das Verhältnis der Phosphorsäure zu den Basen resp. das Verhältnis von primärem zu sekundärem Phosphat. Durch Zufügen verschiedener Phosphatgemische zu einer Uratlösung kann man also in Nachahmung der Verhältnisse im Harn jedes gewünschte Teilungsverhältnis zwischen freier Harnsäure und Urat erzielen und kann in reiner Lösung die Ausfallsbedingungen studieren. Da die Dissoziation des Natriumurats im Harn sehr wesentlich durch die stets reichlich anwesenden Natriumionen anderer Salze vorzugsweise des Kochsalzes beeinflusst wird und davon auch seine Löslichhaltung mit abhängt, ist es zweckmässig auch der Versuchslösung eine entsprechende Menge NaCl zuzufügen. Andere Faktoren sind, wie ich an anderer Stelle[1]) zeigen werde, für den Ausfall unwesentlich. Ueber den Ausfall der Urate aus übersättigten Lösungen, insbesondere über die praktisch wichtigen Uebersättigungsgrenzwerte sowie über die Beeinflussung dieser durch anwesende freie Harnsäure habe ich anderen Orts[2]) berichtet. Es bleibt also übrig, hier die Ausfallsbedingungen der freien Säure aus Lösungen, die in oben angedeuteter Art hergestellt sind und den Verhältnissen des Harns vollauf Rechnung tragen, zu untersuchen.

Um die Ionen in bequemer Weise zusammenbringen zu können, wurden drei Lösungen angesetzt:

1. eine Uratlösung,
2. eine Kochsalzlösung,
3. eine Phosphatlösung.

1. Aus der Uratlösung sollte die Harnsäure in Freiheit gesetzt werden. Ausgegangen wurde von einer bei 37° gesättigten Natriumuratlösung, die im Schüttelthermostaten hergestellt wurde. Sie enthält etwa 1,5 g pro Liter. Da der Harn je nach seiner Konzentration 0,2 bis 0,7 g und mehr Harnsäure enthält, war eine Verdünnung auf das Doppelte bis Vierfache nötig.

2. Um die notwendige Menge von Na-Ionen in der Lösung zu erhalten, wurde Natriumchloridlösung zugefügt. Da sie ungefähr einem Gehalt von 1 pCt. entspricht, wurde mit Rücksicht auf die spätere Verdünnung durch die andern Teillösungen eine 4 proz. NaCl-Lösung benutzt.

3. Der Harn enthält pro Liter 0,7—3,5, gewöhnlich 1,5—2,5 g P_2O_5. Zu folgenden Versuchen wurde eine Konzentration von 1,56 g pro Liter angewandt. Die Teillösung musste wiederum in vierfacher Konzentration angesetzt werden, musste also pro Liter 6,24 p P_2O_5 enthalten. Diese Quantität ist enthalten in 130,0 ccm $2nH_3PO_4$-Lösung. Durch Zusatz der geeigneten Menge von n-Natronlauge und Auffüllen auf

1) Ergebn. d. inner. Med. u. Kinderheilk. 1919. Bd. 17.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 1919. Bd. 87. H. 3 u. 4. S. 190ff.

1 Liter kann man eine Lösung erhalten, die ein Gemisch von primärem und sekundärem Phosphat enthält und die gewünschte Azidität besitzt bei passendem Phosphorsäuregehalt.

Die Azidität derartiger Lösungen, die bei gleichbleibendem Phosphorsäuregehalt wechselnde Mengen von NaOH enthalten, wurde von Ringer[1]) mit Hilfe der Gaskettenmethode bestimmt und mit den von Henderson[2]) auf theoretischem Wege gefundenen Werten verglichen.

Die im sauren Harn vorkommenden Aziditäten können durch folgende Phosphatgemische dargestellt werden.

Tabelle 2.

	$\overset{+}{H}$	NaH_2PO_4 pCt.	Na_2HPO_4 pCt.
Neutralpunkt	1×10^{-7}	28	72
	5×10^{-7}	67	33
	1×10^{-6}	80	20
	2×10^{-6}	89	11
Normaler schwachsaurer Harn	5×10^{-6}	95	5
Stärker saurer Harn	1×10^{-5}	98	2
Sehr saurer Harn	3×10^{-5}	99	1

Für unsere Lösungen, die auch Natriumurat und NaCl enthalten, gelten diese Werte nur annähernd, da einerseits durch die reichlich anwesenden Kationen (Natriumionen), andererseits durch das Freiwerden von Harnsäure eine Verschiebung des chemischen Gleichgewichts eintritt[3]).

Aus diesen Gründen können die Messungen in unseren Lösungen den Werten obiger Mischungen nicht ganz entsprechen. Infolge der Anwesenheit gleicher Kationen ist beispielsweise die H-Ionenkonzentration in einem mit Kochsalz versetzten Gemisch von 90,2 pCt. NaH_2PO_4 und 9,8 pCt. Na_2HPO_4 $3,5 \times 10^{-6}$ gegenüber $2,0 \times 10^{-6}$ ohne Kochsalzzusatz.

Zur Variation der Azidität wurden nun immer zu derselben Menge von 130 ccm H_3PO_4 verschiedene Mengen nNaOH zugefügt.

Dem Säuregrad des normalen Harns entspricht ein Zusatz von etwa 96,5 ccm nNaOH. Zur Absättigung des primären H-Ions, also zur Umwandlung in eine Lösung von NaH_2PO_4 sind $\frac{130 \times 2}{3 \times 1} = 87$ ccm NaOH erforderlich. Wird weniger NaOH zugesetzt, so muss etwas H_3PO_4 ungebunden bleiben. Ein grösserer Zusatz lässt eine entsprechende Menge Na_2HPO_4 entstehen.

1) Zur Azidität des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909. Bd. 60. S. 341.
2) l. c.
3) Vgl. Kohler, Das chemische Gleichgewicht im menschlichen Harn. Ergebn. d. inner. Med. u. Kinderheilk. 1919. Bd. 17.

In unserem Falle haben wir also das Verhältnis

$$\frac{8,5}{87-8,5} = \frac{8,5\ Na_2HPO_4}{78,5\ NaH_2PO_4} = \frac{9,8}{90,2}$$

das nach obiger Tabelle in reiner Lösung eine H-Ionenkonzentration von etwa 2×10^{-6} ergeben müsste.

Da sich nun beim Hinzutreten von Natriumurat durch Freiwerden von Harnsäure dies Gleichgewicht verschiebt und die H-Ionenkonzentration sinkt, mussten zur Erreichung einer genügenden Azidität in der späteren Mischung auch Phosphatlösungen benutzt werden, die etwas freie Phosphorsäure enthielten.

Die hier benutzten sauren Gemische sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 3.

Menge der nNOH auf 130 ccm 2 nH_3PO_4	Na_2HPO_4 Teile	NaH_2PO_4 Teile	H_3PO_4 Teile	H-Ionenkonzentration annähernd
96,5	8,5	78,5	—	2×10^{-6}
91,0	4	83,0	—	5×10^{-6}
85,0	—	85	2	1×10^{-4}
80,0	—	80	7	6×10^{-4}

Aus den drei Stammlösungen (Urat-, Kochsalz- und Phosphatlösung) wurden gewöhnlich zwei Versuchslösungen zusammengestellt in der Art, dass der einen bei gleichem übrigen Gehalt die doppelte Menge Urat zugefügt wurde. Die beiden Mischungen sind im folgenden mit a) und b) bezeichnet.

Mischung a) Phosphatlösung . . 50
NaCl-Lösung . . . 50
Uratlösung 100

(Uratgehalt also etwa 0,8 pro Liter).

Mischung b) Phosphatlösung . . 50
NaCl-Lösung . . . 50
Uratlösung 50
Wasser 50

(Uratgehalt etwa 0,4 pro Liter).

Sofort nach dem Durchmischen wurde mittels Permanganattitration der Harnsäuregehalt und mittels der Gaskette die Azidität gemessen. Dann kam die Mischung in ein Kölbchen von 200 ccm Inhalt und wurde bei 37° im Schüttelthermostaten rotiert. Von Zeit zu Zeit wurde die Aziditätsmessung und Harnsäurebestimmung wiederholt und dadurch die Menge der ausgefallenen Harnsäure bestimmt.

Im Wesentlichen bediente ich mich zur Messung der H-Ionenkonzentration der Methode von L. Michaelis[1]). Um aber das unbequeme Arbeiten mit dem diffizilen Kapillarelektrometer zu umgehen, benutzte ich zur Verbindung der Versuchslösung

1) Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 1911. S. 500. Urban & Schwarzenberg.

mit der gesättigten KCL-Lösung statt der Dochte kleine U-förmige Heber mit Hahn, die ebenfalls mit der Versuchslösung gefüllt wurden. Dadurch wird der Widerstand im ganzen System klein genug, um ein empfindliches Zeigergalvanometer von Siemens & Halske benutzen zu können, was das Arbeiten erheblich angenehmer gestaltet. Er trägt am einen Ende einen kleinen Schlauchüberzug, so dass er gut schliessend in das V-Röhrchen eingepasst werden kann.

Das Füllen des Hebers geht äusserst schnell von statten. Zu diesem Zwecke wird das nicht mit Gummischlauch armierte Ende des Hebels in das eine Loch eines doppelt durchbohrten Gummistopfens gesteckt, der auf einem kleinen Kölbchen aufsitzt und durch dessen andere Bohrung ein gebogenes Glasrohr zum Ansaugen in dieses hineinführt. Man taucht das freie Ende des Hebers (das mit der Gummidichtung) in ein Bechergläschen, das einige Kubikzentimeter der messenden Lösung enthält, und saugt an dem Saugrohr bei geöffnetem Hahn. Sobald die Luft aus dem Heber vertrieben ist und er ganz mit Flüssigkeit gefüllt ist, dreht man, während man weiter saugt, den Hahn zu. Der Heber wird von der Flasche abgenommen, zunächst lose in das V-Rohr eingesetzt und dann nach Oeffnen des Hahnes fest eingedreht.

Es folgen nun die Versuche in Tabellenform und dann der besseren Anschaulichkeit halber die Ergebnisse in Kurvenform.

Tabelle 4.

Verlauf des Harnsäureausfalls aus sauren Uratlösungen bei 37°.

nummer	Pro Liter 130 ccm 2 nH_3PO_4 + nNaOH ccm	Azidität der Phosphat-Kochsalzmischung (ohne Urat)	Gesamtmischung	Azidität der Gesamtmischung	Gehalt der Uratlösung pro Liter							
					sofort	nach 2 Std.	nach 5—6 Std.	nach 10 Std.	nach 24 Std.	nach 2 Tagen	nach 3 Tagen	nach 4 Tagen
1	96,5	$3,5 \times 10^{-6}$	a	—	0,29	—	—	—	—	—	0,29	usf.
			b	—	0,57	—	—	—	—	—	0,55	„
2	96,5	$3,5 \times 10^{-6}$	a	$1,6 \times 10^{-6}$	0,39	0,39	0,39	—	—	—	—	0,39
			b	$1,4 \times 10^{-6}$	0,76	—	0,74	—	0,74	—	—	—
3	96,5	$3,5 \times 10^{-6}$	a	$1,6 \times 10^{-6}$	0,34	—	0,34	—	0,34	—	—	0,34
			b	$1,3 \times 10^{-6}$	0,74	—	0,74	—	0,74	—	—	—
4	91,0	$9,1 \times 10^{-6}$	a	$4,4 \times 10^{-6}$	0,41	—	—	—	—	0.33	—	—
			b	$2,3 \times 10^{-6}$	0,78	—	—	—	—	0,54	—	—
5	85,0	$2,6 \times 10^{-4}$	a*)	?	0,44	—	0,32	—	0,27	0,23	—	—
			b*)	$(1,0 \times 10^{-5})$	0,90	—	0,60	—	0,55	0,48	—	—
6	80,0	$6,0 \times 10^{-4}$	a*)	?	0,39	—	0,26	0,23	0,18	—	—	—
			b*)	$(2,9 \times 10^{-5})$	0,74	—	0,44	—	0,32	—	—	—
7	80,0	$6,0 \times 10^{-4}$	a*)	?	0,39	—	0,30	—	—	—	—	—
			b*)	$(2,4 \times 10^{-5})$	0,76	—	0,55	—	—	—	—	—
8	Vergleiche den letzten Versuch in Tabelle 5, S. 345.											

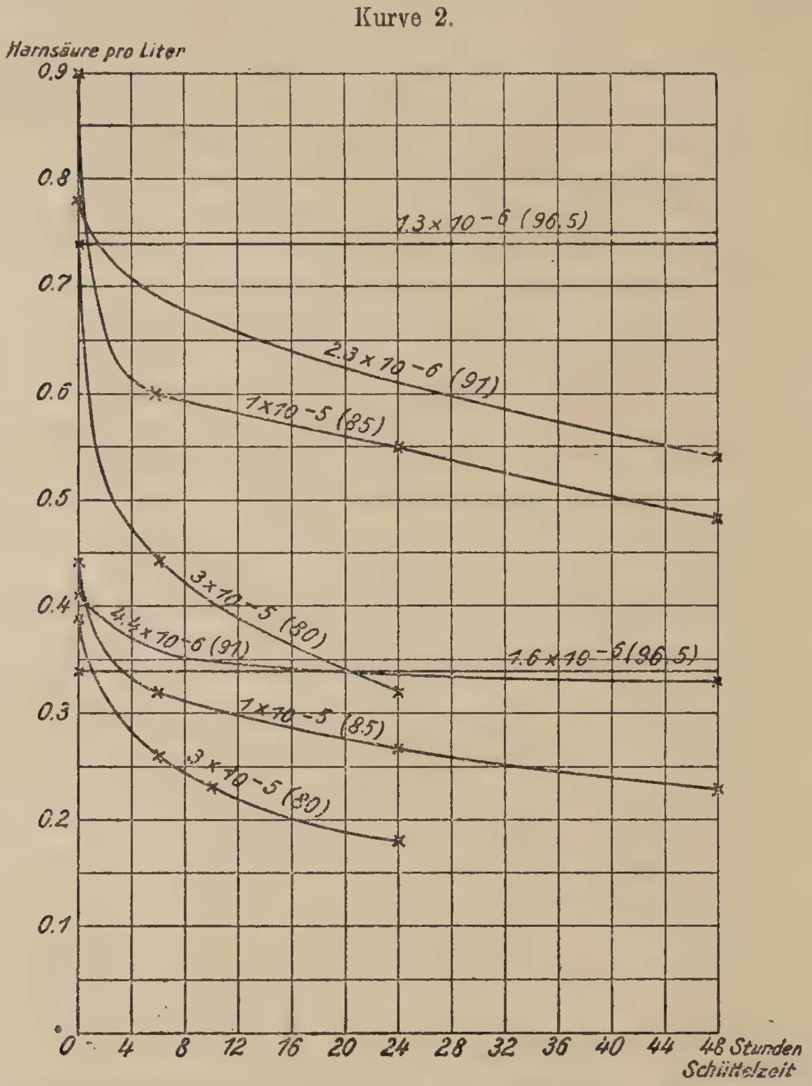
*) Bei den schwächeren Uratmischungen sind die Aziditätsmessungen unzuverlässig, bei den stärkeren gar nicht durchzuführen wegen des relativ schnell stattfindenden Harnsäureausfalls, wodurch die H-Ionenkonzentration stark sinkt.

Besonders bemerkenswert ist die ausschlaggebende Bedeutung der Azidität für den Harnsäureausfall, während die Konzentration von geringerem Einfluss ist. Bei einer geringeren Azidität von etwa $1,5 \times 10^{-6}$ fällt sowohl bei mittlerem wie bei hohem Uratgehalt der Lösung selbst im Verlauf mehrerer Tage keine Harnsäure aus.

Bei dieser Azidität sind etwa 50 pCt. der Harnsäure in freier Form in der Lösung. Es werden also etwa 0,38 g Harnsäure dauernd in Lösung gehalten, während die echte Löslichkeit bei 37° 0,065 g beträgt. Die relative Uebersättigungsgrenze ist demnach = 6!

Wird die Azidität gesteigert, so fällt Harnsäure aus in zeitlicher Abhängigkeit von der Höhe der Azidität und von der Konzentration des Urats.

Kurve 2.



(Die Zahlen in Klammern bedeuten die angewandten Kubikzentimeter nNaOH.)

Darstellung des Harnsäureausfalls aus Uratlösungen verschiedener Konzentration und verschiedener Azidität bei 37°.

So sieht man, dass bei mittlerem Uratgehalt (auf den Harn bezogen) von etwa 0,4 g pro Liter bei einer Azidität von $4{,}3 \times 10^{-6}$ nach zwei Tagen in der Lösung erst eine Verminderung um etwa 20 pCt. eingetreten ist; bei 1×10^{-5} (wahrscheinlich ist der Anfangswert höher) ist die Harnsäure in 2×24 Stunden auf etwa 50 pCt. reduziert; bei $2{,}9 \times 10^{-5}$ ist bereits nach 1×24 Stunden die Hälfte der Harnsäure ausgefallen.

Die zeitliche Abhängigkeit des Ausfalles von der Konzentration des Urats ist ebenfalls ohne weiteres ersichtlich.

In allen Fällen ist aber der Verlauf dieses Vorganges ein ganz auffallend langsamer und träger.

Die folgende Tabelle gibt an letzter Stelle noch einen weiteren Versuch bei 37° wieder. Die früheren Versuche über den Ausfall von „Harnsäure" aus Urat-Kochsalz-Phosphatlösungen hatten bei der Azidität des normalen Harns selbst bei einer Uratkonzentration von etwa 0,75 g pro Liter keinen Ausfall ergeben. Deshalb steigerte ich im vorliegenden Versuch die Konzentration noch weiter bis 1,7 g pro Liter.

Ausserdem enthält die Tabelle zwei Versuche bei 18°, die angestellt wurden, um die Bedingungen für das Auftreten freier Harnsäure im Sedimentum lateritium kennen zu lernen.

Die Phosphat-Urat-Kochsalzmischungen wurden wie bei obigen Versuchen hergestellt und zwar mit zwei verschiedenen Aziditätsgraden etwa $1{,}6 \times 10^{-6}$ und 1×10^{-5}. Die Menge des ausgefallenen Bodenkörpers ist durch die Anzahl der Kreuze angegeben.

Tabelle 5.

Ausfall von Harnsäure resp. Urat aus Uratlösungen verschiedener Konzentration mit 1 pCt. NaCl-Gehalt bei verschiedener H-Ionenkonzentration bei 18°.

Feststellung der Uebersättigungsgrenze.

Lösung gemischt aus				Versuche Temperatur	Azidität	Gehalt der fertigen Lösung an Urat pro Liter	Bodenkörper				
bei 70° gesättigte Uratlösung	Wasser	4 proz. NaCl-Lösung	Phosphatlösung*)				Nach 2 Std.	Nach 6 Std.	Nach 15 u. 24 Std.	Nach 48 Std.	Art
50	0	25	25 (96,5)	18°	1,0 bis $2{,}0 \times 10^{-6}$	1,8	(+)	+	++	++	krist. Harns.
25	25	25	25			0,9	—	—	+	+	
12,5	37,5	25	25			0,45	—	—	—	—	—
6	44	25	25			0,2	—	—	—	—	—
50	0	25	25 (80,0)		etwa 3×10^{-5}	1,8	+++	+++	+++	+++	krist. Harnsäure
25	25	25	25			0,9	++	++	++	++	
12,5	37,5	25	25			0,45	+	+	+	+	
6	44	25	25			0,2	(+)	+	+	+	
50	0	25	25 (96,5)	37°	1,0 bis $2{,}0 \times 10^{-6}$	1,7	—	—	—	—	—
33	17	25	25			1,2	—	—	—	—	—
25	25	25	25			0,9	—	—	—	—	—

*) Phosphatlösung aus 130 ccm 2 nH_3PO_4 und 96,5 bzw. 80 ccm (in Klammern vermerkt) nNaOH auf 1000 ccm Wasser.

Es zeigen sich also auch hier dieselben Gesetzmässigkeiten, die wir bei 37° kennen gelernt haben, vor allem die starke Abhängigkeit des Ausfalls von der Azidität.

In der sehr sauren Lösung zeigte sich auch bei ganz geringer Uratkonzentration sehr bald ein Ausfall von freier Harnsäure, in der normal-sauren trat bei der stärkeren Konzentration ebenfalls nur freie

Harnsäure auf, bei einer Konzentration von 0,45 g Urat pro Liter und abwärts erfolgte gar kein Ausfall mehr. Bei 0,45 g liegt also in diesem Falle die absolute Uebersättigungsgrenze der freien Harnsäure (eigentlich bei 70 pCt. von diesem Wert, da 30 pCt. als Urat anwesend sind).

Es fragt sich nun, was die Ursache dieser Verzögerung im Harnsäureausfall ist. Sie ist deshalb um so merkwürdiger, weil die Harnsäure, wie ich gezeigt habe, aus übersättigten rein wässrigen Lösungen zwar etwas langsam zum Ausfall kommt, aber hier keine metastabile Zone zeigt, also auch bei ganz geringen Uebersättigungsgraden nicht in Lösung bleibt. Ich hatte deshalb früher angenommen, dass die Harnsäure als Urat in Lösung gehalten wird, indem die Harnsäure aus dem Urat nicht frei gemacht wird. Nach weiteren Untersuchungen muss ich jedoch diese Anschauung korrigieren. Wenn man nämlich die Azidität in diesen Lösungen möglichst unmittelbar nach dem Zusammenmischen, ehe noch ein Ausfall erfolgt ist, prüft, was allerdings mit Schwierigkeiten verknüpft ist, so zeigt sich schon zu dieser Zeit ein verhältnismässig niedriger H-Ionengehalt. Während zum Beispiel die Phosphat-Lösung aus 130 ccm 2 nPhosphorsäure und 85 ccm nNaOH wegen eines geringen Gehaltes an H_3PO_4 die Azidität 1×10^{-4} aufweist, sinkt dieser Wert beim Zusammenbringen mit Natriumurat sofort auf $1{,}9 \times 10^{-5}$. Das Schwinden dieser H-Ionen aus der Lösung ist nur möglich, wenn sie mit U-Ionen undissoziierte Harnsäuremolekel bilden. Dies ist aber gleichbedeutend mit einer starken Uebersättigung, da die Menge dieser Moleküle weit über das Mass der echten Löslichkeit hinausgeht.

Verfolgt man nun den Aziditätsverlauf weiter, so zeigt sich eine Abnahme entsprechend der Menge der ausgefallenen Harnsäure. Es stellt sich in der Lösung vorübergehend immer ein Gleichgewicht ein zwischen dem undissoziierten Teil der Harnsäure und dem dissoziierten. Dieses wird durch den Ausfall der Harnsäure immer wieder gestört und in demselben Masse, als sich Bodenkörper bildet, gehen der Lösung H-Ionen verloren, indem diese mit U-Ionen zusammentreten, so dass der undissoziierte Anteil wieder bis zur Uebersättigungsgrenze ansteigt. In demselben Masse muss sich auch primäres Phosphat in sekundäres umwandeln und die Lösung muss die dieser Verschiebung entsprechende Azidität bekommen. Diese theoretische Betrachtung trifft nun in der Tat zu.

Ich habe an einer Reihe von Uratlösungen verschiedener Konzentration und verschiedener Azidität den Verlauf der H-Ionenkonzentration untersucht und gebe die Versuche tabellarisch wieder (siehe Tabelle 6). Die Lösungen enthielten kein Kochsalz.

Bei Vergleichung dieser Versuche mit den obigen an kochsalzhaltigen Lösungen fällt auf, dass der Ausfall von Harnsäure ohne NaCl-Gegenwart noch langsamer erfolgt, während das Gegenteil zu erwarten wäre, da ohne NaCl wegen der stärkeren Dissoziation des Natriumurats das Produkt $U \times H$ grösser ausfallen muss. Dafür kann ich eine Erklärung nicht geben.

Tabelle 6.

Ausfall der Harnsäure aus Urat-Phosphatlösung (ohne NaCl) verschiedener Azidität mit Bestimmung der Aziditätsänderung.

130 ccm 2 nH_3PO_4 + ccm NaOH		Gehalt der Lösung an Harnsäure in Gramm pro Liter: sofort	2 Stunden	5 Stunden	1 Tag	2 Tage
80	Gehalt . . .	0,83	0,48	0,46	0,23	0,21
	Azidität . .	$(4{,}5 \times 10^{-4})$?	$5{,}2 \times 10^{-5}$	$1{,}1 \times 10^{-5}$	$3{,}5 \times 10^{-6}$	—
85	Gehalt . . .	0,83	0,78	0,69	0,58	—
	Azidität . .	$1{,}9 \times 10^{-5}$	$1{,}2 \times 10^{-5}$	$3{,}0 \times 10^{-6}$	$1{,}8 \times 10^{-6}$	—
91	Gehalt . . .	0,81	0,81	0,81	0,74	—
	Azidität . .	$1{,}6 \times 10^{-6}$	—	$1{,}8 \times 10^{-6}$	$1{,}3 \times 10^{-6}$	—
96,5	Gehalt . . .	0,82	konstant	—	—	—
	Azidität . .	$1{,}1 \times 10^{-6}$	„	—	—	—
80	Gehalt . . .	0,4	0,26	0,26	0,21	0,18
	Azidität . .	$(4{,}0 \times 10^{-4})$?	$5{,}2 \times 10^{-5}$	$2{,}3 \times 10^{-5}$	$1{,}3 \times 10^{-5}$	—
85	Gehalt . . .	0,44	0,44	0,44	0,34	—
	Azidität . .	$2{,}1 \times 10^{-5}$	$2{,}1 \times 10^{-5}$	—	$7{,}5 \times 10^{-6}$	—
91	Gehalt . . .	0,44	—	—	0,41	—
	Azidität . .	$1{,}8 \times 10^{-6}$	—	—	$1{,}2 \times 10^{-6}$	—
96,5	Gehalt . . .	0,44	konstant	—	—	—
	Azidität . .	$1{,}2 \times 10^{-6}$	„	—	—	—

Es war nun weiter wichtig zu wissen, ob auch in diesen Lösungen Harnsäure als Bodenkörper beschleunigend auf den Ausfall wirken würde. In folgender Tabelle sind die diesbezüglichen Versuche enthalten. Sie wurden mit und ohne Kochsalzgehalt vorgenommen und bei zwei verschiedenen Aziditätsgraden. Auch wurde die Azidität wieder verfolgt.

Tabelle 7.

Ausfall der Harnsäure aus Urat-Phosphatlösung verschiedener Azidität mit Bestimmung der Aziditätsänderung, aber mit Harnsäure geimpft und teilweise mit 1 pCt. NaCl-Zusatz.

130 ccm nH_3PO_4 + ccm NaOH			Gehalt der Lösung an Harnsäure in Gramm pro Liter: sofort	2 Stunden	5 Stunden	1 Tag
85	ohne NaCl	Gehalt . . .	0,81	0,34	0,27	0,18
		Azidität . .	$1{,}8 \times 10^{-5}$	$2{,}1 \times 10^{-6}$	$1{,}3 \times 10^{-6}$	—
	mit 1 pCt. NaCl	Gehalt . . .	0,83	0,27	0,23	0,19
		Azidität . .	$1{,}9 \times 10^{-5}$	$2{,}8 \times 10^{-6}$	—	$1{,}8 \times 10^{-6}$
91	ohne NaCl	Gehalt . . .	0,81	0,56	0,48	0,46
		Azidität . .	$1{,}8 \times 10^{-6}$	$1{,}4 \times 10^{-6}$	—	$9{,}0 \times 10^{-7}$
	mit 1 pCt. NaCl	Gehalt . . .	0,67	0,46	0,32	0,32
		Azidität . .	$2{,}0 \times 10^{-6}$	$1{,}4 \times 10^{-6}$	—	—

Es zeigt sich beim Vergleich mit den vorhergehenden Werten eine stark beschleunigende Wirkung des Harnsäurebodenkörpers. Auch erfolgt wieder der Ausfall bei höherem Na-Ionengehalt schneller.

Auch die Bodenkörperwirkung lässt sich nur erklären durch Uebersättigung der Lösung mit freier Harnsäure.

Dass diese Uebersättigung hier in so starkem Masse auftritt im Gegensatz zu rein wässrigen Lösungen, ist wohl auf die Wirkung des Urats zurückzuführen.

Es zeigt sich also die merkwürdige Tatsache, dass sich Urat und Harnsäure gegenseitig vor dem Ausfall schützen. In welcher Weise das geschieht, ist zur Zeit schwer zu sagen, da die naheliegenden Erklärungen einer Komplexbildung in der Lösung oder des Auftretens von Kolloid durch meine Untersuchungen als ausgeschlossen gelten müssen.

Wir müssen uns also einstweilen mit der praktisch wichtigen Tatsache abfinden, dass diese Erscheinungen — und das möchte ich besonders betonen — in reinen Lösungen genau so wie im Harn zu konstatieren sind.

Einer besonderen Erklärung durch den Einfluss fremder Stoffe wie der Kolloide bedürfen wir für den Harn deshalb nicht. Vielmehr lassen sich sämtliche im Harn bekannte Löslichkeitsanomalien und sämtliche Erscheinungen der Sedimentbildung auf die gefundenen Tatsachen und Gesetze der Uebersättigung der Harnsäure und ihrer Salze zurückführen.

Zusammenfassung.

In Nachahmung der für den Ausfall der Harnsäure im Harn massgebenden Bedingungen wird die Sedimentbildung in reinen Lösungen bei verschiedenem Säuregrad bei 37° und 18° studiert mit dem Ergebnis, dass für den Ausfall der freien Harnsäure in erster Linie die Azidität massgebend ist, während die Konzentration weniger Bedeutung hat. Bei geringer Azidität fällt wider Erwarten auch bei hoher Konzentration gar keine Harnsäure aus. In jedem Falle erfolgt der Ausfall sehr langsam. Durch Verfolgung der Azidität vor dem Ausfall und während desselben wird gezeigt, dass es sich tatsächlich um freie Harnsäure in der Lösung handelt, die sich in starker Uebersättigung befindet. Da bei der Harnsäure in Lösung ohne Gegenwart von Urat keine metastabile Zone gefunden wurde, muss die Löslichhaltung auf die Wirkung des Urats zurückgeführt werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich sämtliche Löslichkeitsanomalien im Harn und sämtliche Erscheinungen der Sedimentbildung auf die gefundenen Tatsachen und Gesetze der Uebersättigung der Harnsäure und ihrer Salze zurückführen lassen und dass zur Erklärung die Wirkung kolloidaler Stoffe überflüssig ist.

XVII.

Aus der I. medizinischen Universitätsklinik der Charité
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His).

Untersuchungen über die Arbeit der kranken Niere.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hermann Zondek,**
Assistenten der Klinik.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Inhaltsverzeichnis: Salzfunktion und extrarenale Entstehungsweise der Oedeme. Zusammensetzung der Oedemflüssigkeit, Bluthamsäuregehalt bei Nephritiden, Reziprozität von NaCl- und N-Ausscheidung, Einfluss von Funktionsprüfung und Entlastung, Ausscheidung der Erdalkalien, Blutkalkbestimmungen bei Nephritikern, paradoxe Wirkung der Diuretika.

In den letzten Jahren steht die Nierenpathologie im Zeichen der Funktionsprüfung. Der pathologisch-anatomischen Forschung hat sich die Frage nach dem Ausscheidungsvermögen der kranken Niere als ein Problem von ausserordentlicher Tragweite hinzugesellt. Während die älteren Autoren, insbesondere Ludwig, Heidenhain (1), Gottlieb und Magnus (2) und viele andere die Frage prüften, welche Kräfte bei der Diurese tätig sind, ob die Absonderung des Harns einem Filtrationsprozess im Glomerulus entspräche, oder ob eine aktive Tätigkeit der Nierenzelle vorläge, ist später die Art der Arbeitsverteilung auf die einzelnen Nierensegmente untersucht worden. Heidenhain nahm an, dass die die Gefässchlingen des Malp. Knäuels bedeckenden Zellen Wasser und Kochsalz absondern. Nussbaum konnte zeigen, dass nach Ausschaltung der Glomeruli durch Unterbindung der Nierenarterie die Wasserausscheidung stockte. Lindemann (3) fand nach Erzeugung von Oelembolien in den Nierenarterien und dadurch bedingter Ausschaltung der Glomeruli die Sekretionskraft der Nierenzellen, insbesondere die Wasserausscheidung nicht beeinträchtigt, eine Schlussfolgerung, die von Gross und E. Meyer (4) allerdings beanstandet worden ist. Die Annahme einer Filtration im Glomerulus und gleichzeitiger Rückresorption von Wasser in den Kanälchenepithelien als Ursache der Konzentrationsdifferenz von Harn und Blut ist zuerst von Löwy (5) gemacht worden. Er kommt zu dem Schluss, dass in den Glomerulis eine Filtration des Wassers stattfinde und sämtlicher im Blut in freier Lösung befindlicher Kristalloide, während in den Kanälchen eine Sekretion derjenigen Exkretstoffe vor sich gehe, die im Blut in kolloidaler Lösung kreisen, und dass endlich in den Kanälchen eine Rückresorption von Wasser und gelösten

Bestandteilen stattfinde. Nach der Koranyi'schen Schule vollzieht sich die Kochsalzausscheidung in den Glomerulis, die des Stickstoffs in den Tubulis. In diesen soll eine Rückresorption von Wasser und Kochsalz stattfinden, wobei die stickstoffhaltigen Substanzen in äquimolekularen Austausch treten. Auf Grund dieser Teilung hat die Koranyische (6) Schule versucht, von einer Knäuelinsuffizienz, einer Kanälchenepithelinsuffizienz und endlich von einer solchen des gesamten Nierenparenchyms zu sprechen. Dieser Auffassung gegenüber verteilt die Müller'sche Schule die einzelnen Ausscheidungskomponenten in der Weise, dass sie gerade die Kochsalzauscheidung in die Tubuli verlegt [Heinicke und Meyerstein (7), de Bouis (8)]. Müller und v. Monakow (9) beziehen auf Grund von Sektionsbefunden bei vorher funktionell Untersuchten auch die Wasserausscheidung auf die Tubuli, während sie die Stickstoffausscheidung als eine Funktion des Glomerulus auffassen.

Als ein Gegenstück zu diesen insgesamt wenig erfolgreichen Versuchen, eine Partialfunktion der Niere zu konstruieren und sie mit der anatomischen Schädigung bestimmter Nierensegmente in Verbindung zu bringen, waren Versuche im Tierexperiment von Schlayer und Hedinger (10) besonders zu begrüssen. Diese versuchten, mittels chemischer Gifte künstlich vaskuläre oder tubuläre Nephritiden zu setzen. So sollten Kantharidin und Arsen so gut wie ausschliesslich Gefässveränderungen verursachen, im Gegensatz zum Sublimat und Chrom, dessen Angriffspunkte im tubulären Apparat lägen. Als das Resultat dieser Untersuchungen ergab sich nach Schlayer und Hedinger, dass bei tubulärer Schädigung eine ihrem Grade entsprechende Unfähigkeit der Kochsatz- und Jodkaliausscheidung bestände, während bei der vaskulären Form die Milchzuckerausscheidung in erster Reihe gestört sei. Es sind gegen die Schlayer'schen Befunde, die an sich berechtigtes Aufsehen erregten, von einer Reihe von Autoren, so besonders von Aschoff und von Volhard prinzipielle Bedenken erhoben worden, die sich einmal auf den Charakter der histologischen Veränderungen, vor allem auf die Frage der funktionellen Einordnung beziehen, worauf einzugehen hier nicht am Platze ist. Einen wesentlichen Fortschritt gegenüber dem in den genannten Arbeiten zugrunde liegenden Bestreben der funktionellen Lokalisation bedeutet die in den letzten Jahren zu Tage getretene Fragestellung, die die Gesamtfunktion der Niere in erster Reihe berücksichtigt. Schon bei Koranyi finden sich Hinweise auf die Bedeutung der Belastungsversuche und er spricht bereits davon, dass die Unfähigkeit der Niere für gewisse Endprodukte des Stoffwechsels erst bei Gelegenheit der Belastungsversuche zur Geltung komme. Es ist hier nicht der Ort, auf die verschiedenen, besonders in der Chirurgie angewandten Färbemethoden einzugehen, so die Methylenblauprobe, die Phenolsulfo-

phthaleinmethode und andere. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Prüfung mittels körperfremder Stoffe nicht das Gleiche zu leisten vermag wie diejenige mittels körpereigener, harnfähiger Substanzen. So hat denn die innere Medizin der letzten Jahre sich vorzugsweise der letzteren bedient und in einer grossen Reihe von Arbeiten durch Belastung der kranken Niere mit H_2O, NaCl und N Aufschluss über Art und Grad der Niereninsuffizienz bei den verschiedenen Formen des Morbus Brighthii zu gewinnen versucht (insbesondere von Volhard, Monakow u. a., bei Kindern zuerst von Nöggerath und H. Zondek).

Die Fähigkeit der kranken Niere, NaCl wie namentlich auch Stickstoff auszuscheiden, war schon vorher von einer grossen Reihe von Autoren untersucht worden [Fleischer (13), Kornblum (14), v. Noorden (15), Köhler (16), Köwesi und Rothe-Schulz (17), Ascoli (18), Strauss (19), Achard (20), Löper (21)].

Einen gewissen Abschluss fand die funktionelle Forschung durch Volhard in der Durchführung seines bekannten Einteilungssystems der Nierenkrankheiten.

Die Störung des Wasserhaushaltes und der NaCl-Ausscheidung wurde als Charakteristikum der ohne Blutdrucksteigerung und mit Hydrops verlaufenden rein degenerativen Nephrose erkannt und zwar in ihrem akuten sowie chronischen Stadium, während die mangelhafte Fähigkeit der N-Elimination als Symptom der Glomerulusaffektion in seinen verschiedenen Krankheitsstadien festgestellt wurde. Bei einer Reihe arteriosklerotisch erkrankter Nieren mit anatomisch ausgesprochener Schrumpfung wurde eine fast lückenlose Intaktheit der Nierenfunktion festgestellt. Trotz starker Blutdrucksteigerung und häufig vorhandener beginnender Herzinsuffizienz konnte auf Grund des funktionellen Verhaltens der Begriff der gutartigen Sklerose abgegrenzt werden gegenüber der sogenannten Kombinationsform oder malignen Sklerose, bei welcher dem Hinzutreten entzündlicher Veränderungen am Glomerulus funktionell erhebliche Störungen besonders der N-Ausscheidung und Verlust der Variabilität der Nierenfunktion entsprach. Es ist hier nicht der Ort, genau auf diese Verhältnisse einzugehen. Das Volhard'sche System ist ein Schema. Vieles lässt sich nur schwer und gezwungen in seinen Rahmen bringen. Indes bleibt Volhard meines Erachtens das unbestreitbare Verdienst, in dem Chaos der Symptome, die zum grössten Teil schon den älteren Forschern wie Franke, Senator, Cohnheim, Koranyi, Köwesi, Rothe-Schulz, Bartels usw. bekannt waren, eine glückliche Sichtung vollzogen zu haben, die als Grundlage für das klinische Verständnis der verschiedenen Formen des Morbus Brightii angesehen werden darf. — Im Folgenden seien die Ergebnisse eigener Untersuchungen aus verschiedenen Kapiteln der klinischen Nierenpathologie wiedergegeben. Mögen sie auch rein stofflich zunächst einen

festeren Zusammenhang missen lassen, so wird ihre innere Beziehung doch jedem klar sein, der am Krankenbett das vielgestaltige Bild des Morbus Brightii auch vom Standpunkt der Stoffwechselpathologie aus genauer betrachtet hat.

Zunächst sei einiges über die Art der Nierenfunktionsprüfung gesagt und zwar speziell die NaCl-Prüfung, wobei ich bezüglich der Probe auf N-Ausscheidungsfähigkeit auf eigene frühere Arbeiten, bezüglich des Verdünnungs- und Konzentrationsversuches auf die ausgezeichnete Darstellung im Volhard'schen Lehrbuch verweise.

Die Salzfunktion.

Der Belastungsversuch mit Kochsalz setzt voraus, dass der Kranke sich bezüglich der NaCl- und N-Ausscheidung auf ein annähernd gleiches Niveau eingestellt hat. Zu der dafür erforderlichen Standarddiät, die sich nach der Lage des Falles und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes richtet, werden an Belastungstagen innerhalb von 24 Stunden 10—12 g Salz (bezw. 20 g Harnstoff) hinzugefügt.

Für gewöhnlich habe ich also eine solche Standarddiät beim Erwachsenen bei mittelschweren Fällen verabfolget: 1 Liter Milch, 600 ccm Milchkaffee, 300 g Kartoffelbrei, 300 g Milchreis, 200 g Schwarzbrot, 100 g Weissbrot, 40 g Butter, 2 Eier.

Darin sind enthalten: 2 g Stickstoff, 116,9 g Fett, 312,5 g Kohlehydrat, 6,5 g Kochsalz, 2644 Kalorien.

Bei Kindern im schulpflichtigen Alter und darüber etwa folgende Kost: 1 Liter Milch, 100 g Brot, 50 g Butter, 50 g gelbe Rüben, 100 g Kartoffeln, 20 g Zucker, 300 g Apfelkompott, 30 g Himbeersaft, 60 g Aepfel mit einem NaCl-Gehalt von 2,5 g, einem N-Gehalt von 10,5 g und einem Kaloriengehalt von 2365. Die gesunde Niere ist in der Lage,

Ta-

Heinrich C., Steuermann, 33 Ja

Datum 1916	NaCl		N		Harnstoff	Nicht Bas. N	Harnsäure	NH_3	Δ	Menge	Spez. Gew.	Alb.	Sediment
	g	pCt.	g	pCt.	g		mg	g				pM.	
24. 10.	11,03	0,73	7,36	0,48	13,68	0,01	251,0	0,466	−0,87	1520	1015	0,5	Erythr.,Leuk., gran. hyal. Z.
25. 10.	13,06	0,94	8,71	0,62	15,07	0,07	274,2	0,478	−1,36	1395	1017	0,5	do.
26. 10.	15,48	0,80	10,84	0,56	20,20	—	321,5	0,848	−1,14	1946	1013	0,5	do.
27. 10.	10,43	0,77	8,05	0,59	13,53	—	245,7	0,644	−0,07	1350	1016	0,5	Leukoz.,Eryt., Epithelin
28. 10.	13,74	1,21	9,77	0,86	16,96	0,87	296,8	0,536	−0,94	1140	1020	0.5	do.
29. 10.	15,28	0,79	11,40	0,59	19,93	0,22	129,0	0,902	−0,81	1290	1013	0,5	Erythr., Leu
30. 10.	13,59	0,77	10,94	0,62	19,42	—	310,5	0,863	−1,81	1760	1013	+	do.
31. 10.	11.95	0,75	9,61	0,62	17,13	0,09	301,4	0,701	−1,20	1566	1013	+	do.
1. 11.	10,19	0,78	9,28	0,71	18,72	0,01	254,8	0,788	−1,11	1300	1015	0,5	Erythr.,Leuk., Epithel. verez.
2. 11.	13,90	0,59	17,94	0,77	33,13	0,77	319,7	1,388	−0,92	2330	1013	+	do.
3. 11.	10,49	0,75	12,62	0,90	29,60	0,02	324,2	0,990	−1,06	1395	1017	+	Erythr., Leu

einmalige Zulagen von 10—12 g NaCl zum grössten Teil am Belastungstage selbst, den Rest an dem darauffolgenden Tage auszuscheiden. Unter pathologischen Verhältnissen sind es die hydropischen Formen, die auf die gleiche Belastung mit nur sehr geringer oder gar keiner Steigerung im Harn reagieren, obgleich sie an sich wohl zur NaCl-Konzentration imstande sind. Nun sind für die Beurteilung des Ausfalls der NaCl-Belastungsprobe gewisse Einschränkungen zu berücksichtigen, auf die ich besonders gelegentlich der Mitteilung der Ergebnisse von Funktionsprüfungen an Kriegsnephritikern aufmerksam machte. Bei diesen ist nicht nur im Stadium der Abheilung des akuten Prozesses, sondern bis weit in das zweite Stadium (Volhard) hinein eine ausserordentliche Salzausschwemmung ohne Polyurie vorhanden, die oft das Doppelte der Einfuhr beträgt. Der Ursprung dieser Salzmengen war nicht ganz klar. Zum Teil handelte es sich jedenfalls um Ausschwemmung aufgespeicherter Depots, wofür auch die oft erhebliche Gewichtsabnahme der Leute sprach. Zum Teil waren sie wohl als Folge der mit der gemüsereichen und vorwiegend vegetabilischen Ernährungsweise zugeführten grossen Kalimengen aufzufassen, insofern als innerhalb des Organismus unter diesen Umständen Umsetzungen zwischen Kalium- und Natriumverbindungen vor sich gehen, die zu einer starken Ausschwemmung der letzteren führen. Ich habe ähnliche Verhältnisse bei der von mir beschriebenen sogenannten: periodischen Poly- und Polakiurie in der Heimat in zahlreichen Fällen gesehen.

In diesem Zustand der negativen NaCl-Bilanz erhebt sich bei NaCl-Belastung die Ausscheidungskurve im Harn nur unwesentlich oder garnicht über das Durchschnittsniveau, indem beispielsweise bei mittlerer Tagesausscheidung von 10—12 g NaCl am Belastungstage nicht mehr als 13 g ausgeschieden werden (siehe Tabelle 1).

b[illegible]le 1.
Di[illegible]gnose: Kriegsnephritis.

	Blut					Zufuhr						
Blutdruck	Rest-N mg	Zondek-Masse U-Geh. mg	NaCl pCt.	Δ	Zuckergehalt pCt.	Eiweiss N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	Extrazugaben
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	+12 g Kochsalz
1[illegible]	72,8	—	0,585	−0,52	0,08	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,424	
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	
1[illegible]	39,2	1,3	0,667	−0,49	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	300 ccm Wasser +20 g Harnstoff
1[illegible]	—	—	—	—	—	13,05	103,87	361,14	2477,5	2488,1	6,429	

Da die Niere tatsächlich alles verabreichte NaCl absolut genommen ausscheidet, kann man meines Erachtens hier nicht von einer Retention sprechen, die auf ein Unvermögen der Niere deutet. Dies schon darum nicht, weil die NaCl-Konzentration, auf die Volhard im Sinne der Funktionsfrage der Niere mit Recht den grössten Wert legt, eine gute war (bis 1,2 pCt.). Das Plus an NaCl gelangt in diesen Fällen offenbar garnicht bis zur Nierenschwelle, sondern wird vermöge etwaiger Undichtigkeit der Gefässe oder gesteigerten Salzbedürfnisses der Gewebe, jedenfalls durch extrarenale Momente bedingt, schon vorher irgendwo aufgestapelt. Sogar die Harnmenge nimmt an diesen Belastungstagen ab. Ihr Rückgang erfolgt sekundär und geschieht offenbar aus Gründen der Isotonie. Es wäre durchaus verkehrt und würde zu absolut falschem Urteil führen, wollte man den geschilderten Ausfall der NaCl-Belastungsprobe im Sinne eines Unvermögens der Niere deuten. Man findet ihn auch bei gänzlich Nierengesunden (siehe nebenstehende Tabelle 2).

Die gesunde Versuchsperson ist auf eine sehr kochsalzarme Kost gesetzt (2—3 g täglich). Es werden an 2 Tagen Belastungen mit 15 bezw. 12 g NaCl vorgenommen. Am ersten dieser Tage, in einer Periode, wo die Tagesmenge an ausgeschiedenem NaCl die Zufuhr nur sehr wenig übersteigt, weist die NaCl-Kurve am Belastungstage sowohl was absolute Menge wie auch was Konzentration betrifft eine erhebliche Steigerung auf. Am zweiten Tage, an dem eine stark negative Bilanz eingetreten war, haben wir dieselben Verhältnisse wie sie oben bei dem zweiten Stadium der Kriegsnephritis beschrieben wurden. Eine ähnliche Beobachtung entstammt einem Falle von blander Nierensklerose bei einem

	Urin													
	Menge		Spez. Gew.	NaCl g	NaCl pCt.	N g	N pCt.	Harnstoff g	HN g	Harnsäure mg	Purinbasen-N	NH_3 g	Albumen	Sediment
Tag	350	2200	1019	2,74	0,78	3,01	0,86	9,77	4,55	87,5	2,08	0,224	—	
Nacht	1850		1016	19,91	1,08	8,39	0,45	24,64	11,50	384,6	11,65	0,429	—	
Tag	100	1450	1028	1,01	1,01	1,43	1,43	2,63	1,31	—	—	0,340	—	Hyal. Zyl., E-
Nacht	1350		1018	20,06	1,49	8,81	0,65	15,23	7,79	182,9	9,45	0,743	—	thelien, Har. Kristalle.
Tag	300	2000	1028	4,28	1,43	5,34	1,78	5,90	2,74	157,5	4,41	0,199	—	
Nacht	1700		1020	23,87	1,40	6,99	0,40	12,13	5,66	260,6	8,93	0,260	—	
Tag	150	2750	1032	1,07	0,71	2,03	0,14	3,69	1,72	—	—	0,145	—	Leukoz., Epi.,
Nacht	2600		1015	27,38	1,05	8,80	0,34	18,43	8,60	286,6	9,16	0,133	—	oxals. Kal
Tag	200	2300	1027	2,24	1,12	2,23	1,12	3,96	1,84	—	—	0,138	—	
Nacht	2100		1015	29,24	1,39	9,35	0,45	18,27	8,52	357,2	11,76	0,214	—	
Tag	300	2200	1025	3,37	1,12	3,36	1,12	6,61	3,08	—	—	0,168	—	
Nacht	1900		1015	20,56	1,09	8,25	0,43	15,28	7,13	137,6	8,09	0,544	—	
Tag	300	2400	1010	3,21	1,07	1,59	0,53	2,25	1,04	—	—	0,459	—	Leukoz., E
Nacht	2100		1008	15,96	0,53	7,29	0,35	13,36	6,23	97,0	5,88	0,214	—	thelien.

Tabelle 2.

Paul P., Zimmermann, 29 Jahre.

[illegible]	Urin					Blut			Ernährung						Zulagen
	Spez. Gewicht	NaCl		N		U-Geh.	Rest-N	NaCl	Eiweiss-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
		g	pCt.	g	pCt.	mg	mg	g							
1[illegible]0	1013	4,14	0,27	13,24	0,86	—	—	—	16,68	102,36	233,8	2551,7	2272,4	2,78	—
1[illegible]5	1016	4,01	0,33	14,30	1,17	—	—	—	16,68	102,36	233,8	2551,7	2272,4	2,78	—
1[illegible]0	1015	4,04	0,28	13,63	0,95	2,2	56,0	0,64	16,73	102,16	239,0	2533,7	2277,8	2,81	—
1[illegible]5	1018	3,55	0,32	13,76	1,22	—	—	—	17,16	102,76	236,6	2541,7	2273,0	2,66	—
1[illegible]3	**1022**	**9,50**	**0,87**	**13,75**	**1,25**	—	—	—	**16,73**	**102,16**	**239,0**	**2533,7**	**2277,8**	**2,81**	**+ 1/2 l Wasser + 15 g Salz**
1[illegible]0	1012	10,18	0,59	11,11	0,64	—	—	—	17,27	102,56	232,4	2525,7	2277,2	3,11	—
2[illegible]0	1011	9,69	0,48	14,48	0,72	—	—	—	17,16	102,76	236,6	2541,7	2273,0	2,66	—
1[illegible]0	1012	8,14	0,44	14,45	0,79	—	—	—	17,34	102,96	246,0	2585,7	2258,8	2,86	—
1[illegible]0	1013	6,56	0,39	14,71	0,87	1,2	53,2	0,62	16,68	102,36	233,8	2551,7	2272,4	2,78	—
1[illegible]0	1011	6,44	0,37	12,91	0,75	—	—	—	16,92	102,16	240,2	2547,7	2270,6	2,85	—
1[illegible]0	**1015**	**8,83**	**0,54**	**13,04**	**0,79**	—	—	—	**17,16**	**102,76**	**236,6**	**2541,7**	**2273,0**	**2,85**	**+ 1/2 l Wasser + 12 g Salz**
2[illegible]0	1008	8,64	0,41	10,40	0,49	—	—	—	16,68	102,36	233,8	2551,7	2272,4	6,78	—
1[illegible]0	1014	10,53	0,59	13,35	0,74	—	—	—	17,27	102,56	232,4	2525,7	2277,2	7,11	—

65jährigen Kranken, der an schwerer Herzinsuffizienz schliesslich zu Grunde ging (Tabelle 3). Erstaunlich war auch hier die allerdings ganz enorme Salzausschwemmung, die bei der vorhandenen Nykturie hauptsächlich des Nachts geschah. Hier ging am Belastungstage die absolute Tagesmenge an NaCl sogar zurück, meines Erachtens ein strikter Beweis dafür, dass die zugeführten Mengen an NaCl der Niere überhaupt garnicht angeboten, sondern extrarenal zurückgehalten worden

[...]elle 3.

[...]ortier, 65 Jahre.

Blut				Ernährung						Zulagen
U-Geh.	Rest-N	NaCl	Sacch.	Eiw.-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
mg	mg	pCt.	pCt.							
—	—	—	—	14,02	111,6	322,3	2836,4	2330,8	5,35	—
—	—	—	—							
2,6	19,6	0,81	0,09	14,02	111,6	322,3	2836,4	2330,8	5,35	—
—	—	—	—							
—	—	—	—	14,02	111,6	322,3	2836,4	2330,8	5,35	—
—	—	—	—							
—	—	—	—	21,12	118,6	535,3	2869,3	2564,6	6,82	—
—	—	—	—							
—	—	—	—	21,12	118,6	535,3	2869,3	2564,6	6,82	—
—	—	—	—							
—	—	—	—	**18,40**	**117,8**	**580,9**	**2973,3**	**2545,4**	**5,46**	**+ 12 g NaCl**
—	—	—	—							
—	—	—	—	18,40	117,8	580,9	2973,3	2545,4	5,46	—
—	—	—	—							

sind. Eine steile Erhebung der Kochsalzkurve des Harns an Belastungstagen, wie sie in der Tat meistens bei intakter Funktion der Niere eintritt, ist mithin nur dann zu erwarten, wenn sich die Niere nicht gerade im Stadium der Salzausschwemmung mit negativer NaCl-Bilanz befindet, wenn also extrarenale Momente keine Rolle spielen.

Dieses extrarenale Moment ist übrigens im Laufe der letzten Jahre insbesondere auch bei der Diskussion über die Entstehung der Oedeme mit Recht in den Vordergrund getreten.

Die bekannte wichtige Entdeckung von Strauss und Widal, wonach das Kochsalz für die Entstehung des nephrotischen Oedems verantwortlich zu machen ist, hat durch Auffindung des genannten extrarenalen Faktors keine Widerlegung, sondern nur eine Einschränkung erfahren. Es unterliegt keinem Zweifel, dass oft genug am Krankenbett mit der Einschränkung der NaCl-Zufuhr ein promptes Verschwinden der Oedeme zu erzielen ist und mit der gesteigerten Zufuhr das Umgekehrte. In vielen anderen Fällen ist ein solcher Erfolg weder im einen noch im anderen Sinne zu erreichen. Alles deutet daraufhin, dass die Gefässschädigung der Niere nur die Teilerscheinung einer allgemeinen Gefässschädigung darstellt, und dass die Wasseransammlung im Gewebe als Ausdruck einer abnormen Gefässdurchlässigkeit (wie dies schon Cohnheim und Senator angenommen haben), vielleicht auch einer herabgesetzten Resorptionsfähigkeit der Blut- und Lymphbahnen (Volhard) aufzufassen ist.

Ob es neben diesen extrarenal bedingten Oedemen auch ein durch renale Funktionsstörung der NaCl-Ausscheidung hervorgerufenes gibt, ist zurzeit noch Gegenstand der Diskussion. Zuletzt hat v. Monakow sich sehr für die Existenz des letzteren eingesetzt, indem er aus der

Ta-

Hermann K., Landsturmmann (Maler), 45 Jahre. Diagnose:

Datum 1916	NaCl g	N g	NH_3 g	Harnsäure mg	Menge	Spez. Gew.	Δ	Alb. pM.	Sediment
3. 2.	1,310	12,28	0,708	492,2	1600	1010	− 0,77	0,5	Erythr. +++, Leukoz. ++, gran. Zyl. +
4. 2.	1,927	15,63	0,816	655,2	1830	1010	− 0,80	0,3	Erythr. ++. Leukoz. ++++
5. 2.	1,895	15,82	0,772	446,0	1800	1010	− 0,86	0,3	—
6. 2.	1,685	15,82	0,821	544,3	1800	1009	− 0,83	0,5	—
7. 2.	1,918	12,27	0,558	469,4	1490	1010	− 0,83	0,2	Vereinzelte Erythroz., Leukoz. ++++
8. 2.	1,982	12,29	0,545	506,1	1540	1010	− 0,81	Spur	—
9. 2.	**9,042**	**14,88**	**0,756**	**710,0**	**2415**	**1010**	**− 0,75**	**Spur**	—
10. 2.	6,126	9,739	0,496	406,5	1870	1010	− 0,72	Spur	—
11. 2.	5,766	4,238	0,527	438,9	1760	1008	− 0,73	Spur	Leukoz. ++++

Anreicherung des NaCl im Blute bei hydropischen Nierenkranken das Bestehen einer Nierensperre für NaCl als erwiesen betrachtet. Ohne die Möglichkeit eines solchen rein renalen Oedems bestreiten zu wollen, möchte ich doch darauf hinweisen, dass bei meinen zahlreichen NaCl-Bestimmungen im Blute bei einem und demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten Schwankungen von 0,003—0,004 g, wie sie v. Monakow für beweisend hält, auch ohnehin vorkommen. Im Ganzen, glaube ich, muss jedenfalls für die Mehrzahl der nephrotischen Oedeme an deren extrarenaler Entstehungsweise festgehalten werden, zumal die grosse Mehrzahl der Nephrosen nach meiner Erfahrung keine Steigerung der NaCl-Werte im Blute aufweist. Dass auch Oedeme rein renalen Ursprungs beobachtet werden, wird an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Die Richtigkeit dieser These konnte ich besonders einleuchtend bei Fällen akuter Kriegsnephritis veranschaulichen im Stadium, wo die Oedeme der Kranken gerade eben verschwunden waren, im Harn jedoch noch reichlich rote Blutkörperchen neben ca. 1 pro mille Albumen vorvorhanden waren. Auch der Rest-N-Gehalt des Blutes wies noch eine deutliche Steigerung auf. In solchen Stadien erwies sich die Fähigkeit der Niere zur NaCl-Ausscheidung an Belastungstagen als vollständig intakt, indem, wie Tabelle 4 zeigt, von 14 g zugeführten NaCl 9,0 g am Belastungstage, der Rest am nächsten Tage ausgeschieden wurde. Es ist nicht anzunehmen, dass mit dem Tage der Oedemausschwemmung nun auch die etwaige Salzundurchlässigkeit der Niere behoben wäre. Vielmehr deutet alles darauf hin, dass nun der Niere das Kochsalz überhaupt erst angeboten wurde. (Auf diese meine Befunde ist auch von Hirsch in seinem Warschauer Referat verwiesen worden).

In der gleichen Richtung dürften die jüngst von His (24) mitgeteilten Fälle von im Felde beobachteter Nephritis ohne Eiweiss mit

elle 4.

ämorrhagische Nierenentzündung (Kriegsnephritis 2. Stadium).

Blut			Zufuhr						Extrazugaben
Blutdruck	Harnsäure mg	Rest-N mg	Eiweiss-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
110	—	—	32,35 = 5,177	39,28	85,26	853,14	685,0	1,464	725 Wildunger
110	1,4	88,2	27,23 = 4,357	33,08	32,55	565,63	340,17	0,451	1000 „
110	—	—	58,45 — 9,352	38,40	44,50	821,54	551,15	0,699	675 „
110	—	—	75,33 = 12,15	54,13	52,60	1099,35	600,91	1,353	900 „
118	—	—	75,37 = 12,16	52,38	47,40	1037,35	655,91	1,159	900 „
110	—	—	75,37 = 12,16	51,77	76,25	1147,43	539,67	1,372	675 „
106	**—**	**—**	**47,37 = 7,58**	**57,25**	**113,96**	**1242,18**	**1510,05**	**14,392**	**900 Wildunger + 6 g Kochsalz + 60 g Lachs!**
104	—	—	102,48 = 16,5	80,57	130,19	1492,18	835,6	2,378	450 Wildunger
102	4,7	42,0	61,71 = 9,784	62,3	163,49	1529,78	952,7	2,056	450 „

starkem Hydrops, Leber- und Milzanschwellung und Blutdrucksteigerung (bis 165 mm Hg) liegen. Beim Belastungsversuch mit NaCl zeigte sich eine enorme Retention, so dass sich in einem Falle die mittlere Linie der NaCl-Ausscheidung von 3 g pro die trotz Zufuhr von 15 g überhaupt garnicht erhob.

Das Gleiche konnte ich übrigens regelmässig bei dem im Winter 1916 bis 1917 gehäuft auftretenden, von Maase und mir (25) beschriebenen Fällen von sogenanntem Kriegsödem feststellen. Auch hier, wo bei vollständiger Intaktheit der Niere sicher schwere Kapillarschädigungen der Haut vermutlich auf toxischer Grundlage vorlagen, während des Oedemstadiums starke NaCl-Retention, nach Beendigung desselben völlige Intaktheit der NaCl-Ausscheidung (siehe folgende Tabelle).

1. Während des Oedemstadiums.

Datum	Menge	Spez. Gewicht	Gesamt-N	NaCl	Tägliche Zufuhr	Zulagen
1. 2.	1600	1009	6,64	5,85	12,6 g N, 5.68 g NaCl, 1260 ccm H_2O, 2184 Kalorien	—
2. 2.	1550	1011	8,25	6,40		—
3. 2.	1750	1011	8,12	7,40		+ 10 g NaCl
4. 2.	1000	1012	7,80	7,10		—
5. 2.	1406	1011	9,80	4,5		—
6. 2.	1650	1012	10,63	5,6		+ 20 g Harnstoff
7. 2.	1540	1014	9,40	6,70		—

2. Nach der Entwässerung.

Datum	Menge	Spez. Gewicht	Gesamt-N	NaCl	Tägliche Zufuhr	Zulagen
23. 2.	1850	1009	11,13	9,50	wie oben	—
24. 2.	1750	1012	12,19	10,03		—
25. 2.	1850	1008	12,58	9,30		—
26. 2.	1600	1011	11,28	13,60		—
27. 2.	1500	1013	21,00	7,54		+ 20 g Harnstoff
28. 2.	1800	1010	12,97	8,42		—
1. 3.	620	1020	8,76	5,24		—
2. 3.	1650	1010	10,39	8,67		—
3. 3.	1800	1010	12,33	9,72		—
4. 3.	1800	1019	10,08	20,41		+ 10 g NaCl

Wenn auch mit Bezug auf die letzten beiden Argumente immerhin der Einwand erhoben werden kann, dass bei den His'schen Fällen eine Nierenaffektion nicht erwiesen ist, beim Kriegsödem sogar sicher nicht vorliegt, so ist doch ihre prinzipielle Analogie zum nephrotischen Hydrops ausserordentlich naheliegend.

Welcher Art die vermutlichen toxischen Produkte sind, die innerhalb des Kreislaufes beim Nierenkranken die Schädigung der Gefässwand verursachen, ist zurzeit sehr zweifelhaft. Ascoli denkt an Nephrolysine, die beim Abbau der Nierenzellen entstehen. Kast entdeckte im Blutserum, Starling in der Oedemflüssigkeit von hydropischen Nierenkranken lymphtreibende Substanzen, die angeschuldigt wurden; Stoffe mit ähnlichen Eigenschaften fand Timofeer in filtrierten Nierenemulsionen. Er bezeichnete sie als Nephroblaptine. Schliesslich glaubt Volhard neuerdings in ätiologischer Beziehung einen prinzipiellen Unterschied zwischen

dem eigentlich nephrotischen Hydrops, dem histologisch primär degenerative Prozesse am Nierenepithel zu Grunde liegen, und den nephritischen Oedemen mit relativ geringerer Epitheldegeneration an den Nieren annehmen zu müssen. Während er für den ersteren sogenannte hydropigene Substanzen voraussetzt, glaubt er die letzteren den kardial bedingten Wasseransammlungen in Bezug auf die Art ihrer Entstehung im Prinzip an die Seite stellen zu müssen.

Die akute diffuse Glomerulonephritis ist nach ihm auf eine plötzlich einsetzende Ischämie zurückzuführen. Eine allgemeine arterielle Ischämie würde eine Verlangsamung des Blutstromes und eine Senkung des Kapillardruckes zur Folge haben, solange sich das Herz nicht dieser Mehranforderung angepasst hat. In dieser Verlangsamung des die innere Atmung vermittelnden Blutstromes erblickt Volhard das gefässschädigende Moment.

In Bezug auf Einzelheiten verweise ich auf die genauere Darstellung bei Volhard (Handb. der inneren Medizin von Mohr und Stähelin, Bd. 3).

Zusammensetzung der Oedemflüssigkeit[1]).

Tabelle 5.

	Fr. W. Oedem bei Nephrose		Frl. N. Oedem b. Amyloidniere		Kriegs-Oedem	Fr. B. Leberzirrhose Aszites	Staungshydrops (Aszites bei Leberzirrhose)	Fr. Sch. Lumbalflüssigkeit nach Essbach
	g	g	g	g	g	g	g	g
Eiweiss (gew.-analyt.)	—	0,343	—	—	0,116	1,4	0,941	—
Gesamt-N	0,0504	0,1008	0,616	0,616	0,0602	0,504	0,1582	—
Rest-N	0,056	0,0406	0,0472	0,0476	0,0266	0,0238	0,0182	0,0431
Harnstoff	—	0,0354	—	—	0,0280	—	0,0084	—
Aminosäuren-N	—	0,0150	—	—	0,0028	—	0,0112	—
NH_3	0,0102	0.0085	—	0.00	0,0170	0,017	0,0068	0,00
Harnsäure	0,0068	0,0041	0,0035	0,0045	0,002	0,0016	0,002	—
Dextrose (Bertrand)	0,147	0,1635	—	—	0,085	0,147	0,162	0,1155
NaCl	0,714	0,690	0,5499	0,5265	0,6786	0,702	0,702	0,0842
P_2O_5	0,016	0,007	0,012	0,018	0,012	0,011	0,016	—
CaO	0,022	0,0107	0,0128	0,0126	0,0109	0,0372	0,0178	—
MgO	0,066	—	0,0898	0,138	—	—	0,0281	—
Spez. Gewicht	1010	1008	1008	1008	1009	1009	1009	1005
Blut.								
Rest-N	0,0308	0,0448	0,0448	—	0,0266	0,0224	—	—
Harnsäure	0,0025	—	0,0075	—	—	—	—	—
Dextrose (Bertrand)	0,1005	—	0,132	—	—	0,162	—	—
NaCl	0,702	—	0,491	—	—	0,573	—	—
Spez. Gewicht (Serum)	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Zusammensetzung der Oedemflüssigkeit, deren Kenntnis zweifellos mit Rücksicht auf das Bild der Stoffwechselbilanz bei insuffizienter Niere von grosser Bedeutung ist, ist schon früher von einer Reihe von Autoren untersucht worden, so insbesondere von v. Noorden und von

1) Die Zahlen sind auf 100 ccm Oedemflüssigkeit bezogen.

Strauss (27). Noorden fand in einem Falle von typisch-parenchymatöser Nephritis in 20 Litern Oedemwasser, das binnen 5 Tagen abgezapft wurde, 0,190 pCt. also 70 g N, wobei er auf die verschiedenartige örtliche und zeitliche Zusammensetzung der Oedemflüssigkeit hinwies. G. Ascoli (28) fand im Mittel 0,1034 Filtrat-N, davon ebenso wie Strauss 75 pCt. im Harnstoff und in den Monamidosäuren.

Bei meinen Untersuchungen zeigt sich, wie obige Tabelle 5 lehrt, ein Korrespondieren der Höhe des Rest-N-Gehaltes im Blute mit dem Rest-N-Gehalt der Oedemflüssigkeit, wenn sie auch absolut genommen nicht unerheblich differieren. In einem Falle Sch., der offenbar eine Mischform von chronischer Nephrose und Glomerulitis darstellte, mit einer erheblichen Rest-N-Steigerung im Blute (124 mg) liegt auch der N-Gehalt der Oedemflüssigkeit ausserordentlich hoch (0,2 N). Es wurde in diesem Falle allerdings nicht der Rest-N, sondern der Gesamt-N-Gehalt bestimmt.

In Fällen reiner Nephrose oder Amyloidniere (Fall Frl. N., s. Tab. 5) mit normalem Rest-N-Gehalt im Blute liegen auch die Rest-N-Werte der Oedemflüssigkeit sehr niedrig; sie betragen 0,0472—0,056 g auf 100 ccm Flüssigkeit berechnet, liegen also erheblich niedriger als die v. Noorden angegebenen. Dabei fanden sich in einem Falle wenigstens in Bezug auf den Rest-N-Gehalt keine Unterschiede zwischen der Oedemflüssigkeit beider Beine. Die gleiche Höhe wie der Rest-N-Spiegel im Blute scheint die Aszitesflüssigkeit bei Leberstauungen, wie der Fall B (Tabelle 5) zeigt, zu besitzen.

Der Kochsalzgehalt der Oedemflüssigkeit ist von C. Schmidt (29), Rüneberg (30) und später von H. Strauss untersucht worden, nach ihnen scheint er immer etwas höher zu liegen als der des Serums. Der Unterschied beträgt etwa 5—6 pCt.

Diesen Befund kann ich auch auf Grund meiner Untersuchungen, wie die Tabellen lehren, bestätigen. Der mittlere NaCl-Gehalt der Oedem- und auch Stauungsaszitesflüssigkeit dürfte zwischen 0,67 pCt. und 0,70 pCt. liegen. Auffallend niedrig lagen die Werte bei dem Fall von Amyloidniere, wo allerdings auch der NaCl-Spiegel im Blute sehr tief lag. Speziell beim Kriegsödem konnten wir keinen grösseren NaCl-Gehalt gegenüber anderen Formen von Oedemflüssigkeit nachweisen, wie wir denn auch seinerzeit dem NaCl in der Aetiologie der Kriegsödeme keine Bedeutung beimessen konnten.

Ausserhalb jeden Konnexes und jeder isotonischen Ausgleichsbebestrebung mit den übrigen Körperflüssigkeiten liegt offenbar die Lumbalflüssigkeit (s. Fall 5). Dies zeigt am deutlichsten ihr ausserordentlich niedriger Kochsalzgehalt von 0,084 pCt. bei demselben Individuum, dessen Serumgehalt an NaCl = 0,70 pCt. und dessen Oedemkochsalzgehalt = 0,714 pCt. betrug.

Bemerkenswert ist noch der Gehalt der Oedemflüssigkeit an Dextrose. Es sind von Bock (31), Trinkler (31), H. Strauss (32), F. Roh-

mann (32) sowohl im Blutserum wie im Transsudat und der Oedemflüssigkeit normale Zahlen gefunden worden. Die Werte schwanken zwischen 0,05 und 0,10 pCt.

Meine eigenen Zahlen sind nach der zuverlässigen Methode von Bertram gewonnen. Sie liegen fast alle im Vergleich zur normalen Höhe des Blutzuckerspiegels sehr hoch (um 0,14 pCt. herum), wiewohl ich im Gegensatz zu den genannten Autoren gerade bei länger dauernden Nephrosen und Amyloidnieren ein oft nicht unerhebliches Ansteigen auch des Blutzuckerspiegels beobachten konnte. Das Gleiche gilt übrigens auch für Schrumpfnieren, wo ich neben normalen Werten Blutzuckerzahlen bis zu 0,14 pCt. auch bei normalem Rest-N-Gehalt des Blutes nicht selten fand. Um so auffallender ist der schon früher von Maase und mir erhobene Befund beim Kriegsödem, dessen Dextrosegehalt im Gegensatz zu allen übrigen Formen von Oedem niedrig liegt (siehe obige Tabelle 5).

Der NH_3-Gehalt ist gerade beim Kriegsödem am höchsten, was wir auf den bei dieser Krankheit vorhandenen starken Eiweisszerfall bezogen. Bei den anderen Arten von Oedem schwankt er zwischen 0 und 10 mg.

Wichtig erscheint mir ein Hinweis auf den Gehalt der Oedemflüssigkeit an P_2O_5 und Erdalkalien. Hierbei tritt der schon von Noorden in Bezug auf den Filtrat-N-Gehalt angegebene Befund von der örtlich verschiedenen Konzentration zu Tage. Dies gilt besonders für den Gehalt an MgO, wobei dessen absolut grosse Mengen besonders in dem Falle von schwerster Amyloidniere ausserordentlich auffallend sind. Fanden sich doch Werte von 138 mg auf 100 ccm Flüssigkeit berechnet, während sonst die Werte zwischen 30 und 70 mg zu schwanken pflegen. Die CaO-Werte liegen niedriger. Sie schwanken in weiten Grenzen zwischen 10 und 37 mg (auf 100 ccm Flüssigkeit berechnet).

Ungefähr in der gleichen Höhe (zwischen 12 und 16 mg auf 100 ccm Flüssigkeit berechnet) liegen die Werte für die P_2O_5 und zwar ungefähr gleichmässig bei den verschiedenen Formen des Oedems.

Grossen Schwankungen ist der Harnsäuregehalt der Oedemflüssigkeit unterworfen, der zwischen 3 und 7 mg etwa schwankt und keinerlei Tendenz zur Niveaueinstellung mit dem Harnsäuregehalt des Blutes aufweist.

Blutharnsäuregehalt bei Nephritiden.

Der Harnsäuregehalt des Blutes erreicht bei Nephritikern nach meinen Erfahrungen kaum jemals abnorm hohe Werte. Bei den parenchymatösen Formen findet sich nur selten eine Harnsäureanreicherung im Blute. Sehr bemerkenswert ist allerdings der hohe Wert von 4,2 mg bei einer Sublimatnephrose. Bei Schrumpfnieren mit gestörter Funktion gehen die Werte zumeist über die obere Grenze des Normalen hinaus, auch in Fällen, in denen der Rest-N-Gehalt nicht gesteigert

ist. Ein aussergewöhnlich hoher Wert von 7,5 mg fand sich in dem oben erwähnten Falle von schwerster Amyloidniere (siehe Tabelle 6).

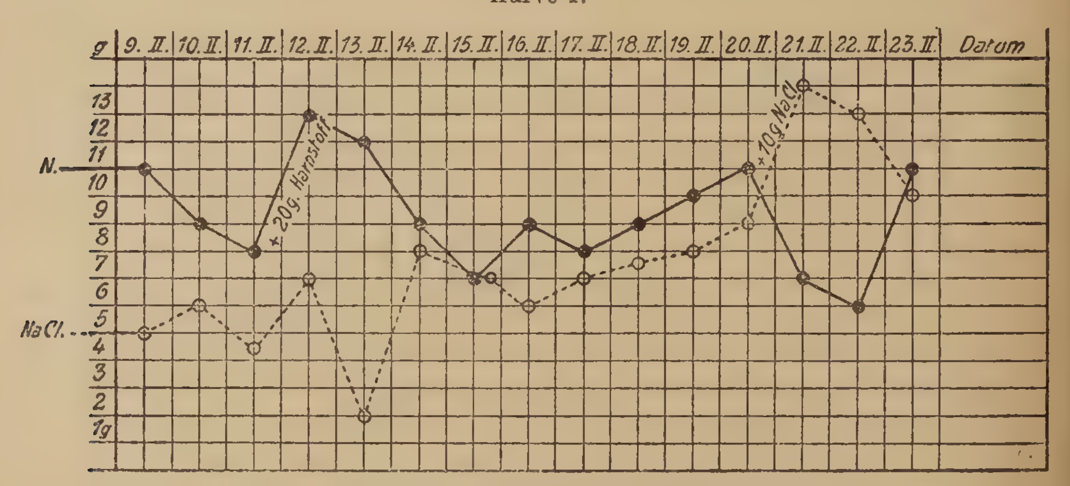
Tabelle 6.

Diagnose	Blut		
	Harnsäure mg	Rest-N mg	NaCl pCt.
Akute Nephrose	2,4	12,4	0,67
Subakute Nephrose	2,5	30,8	0,70
Blande Sklerose	3,5	40,6	0,632
" "	2,0	47,6	0,60
Akute Kriegsnephritis	1,4	88,2	—
Sekundäre Schrumpfniere	2,8	86,8	0,70
" "	3,8	51,4	0,58
" "	3,7	95,2	0,67
Schwere Amyloidniere	7,5	44,8	0,49
Sublimatniere	4,2	62,0	—

Die Reziprozität von NaCl- und N-Ausscheidung.

Bei den oben erwähnten Untersuchungen über die funktionellen Verhältnisse der Nephritiden von Kindern ist mir zuerst die auffällige Tatsache der Abhängigkeit der beiden wichtigen Ausscheidungskomponenten des N und des NaCl voneinander aufgefallen. Diese Abhängigkeit vollzieht sich im Sinne eines umgekehrt proportionalen Ausscheidungsverhältnisses derart, dass an Tagen von Kochsalzbelastung die Menge des ausgeschiedenen N zurückgeht und umgekehrt (siehe folgende Kurve 1).

Kurve 1.



Fall von akuter Kriegsnephritis bei einem 44jährigen Landsturmmann nach Entwässerung.

Bei Nierengesunden findet sich ein solches Abhängigkeitsverhältnis nie. Bei ihnen wirkt vielmehr, wie v. Monakow zeigte, unter Umständen Harnstoffzulage wasser- und chlortreibend und Chlorzulage wasser- und harnstofftreibend. Voraussetzung ist also funktionelle Insuffizienz der Niere.

In einem Falle von Diphtherienephrose gelang es Noeggerath und mir (33) sogar, nachdem die Oedeme bereits geschwunden waren, dieselben bei gleichbleibender NaCl-Zufuhr durch Mehrbelastung mit Eiweiss wieder zum Vorschein und durch Minderbelastung auch zum Schwinden zu bringen.

Die folgende Tabelle gibt diese Verhältnisse in eindeutiger Weise wieder.

	Eingeführte Nahrung				Ausgeführte Schlacken		
Periode I	5856	9,0	50,4	2901 2901 2422,5	3030 g = 51,7 pCt.	5,0 g = 55,5 pCt.	31,1 g = 62,0 pCt.
Periode II	4680	9,7	42,1	2762 3042	2480 g = 52,1 pCt.	6,1 g = 62,8 pCt.	16,9 g = 40,4 pCt.
Periode III	5465	8,1	25,0	2670 2295 2291	2460 g = 44,4 pCt.	9,3 g = 114,8 pCt.	26,2 g = 104,8 pCt.

In Periode I scheiden die Nieren in drei Tagen 55,5 pCt. des eingeführten NaCl, und zwar absolut genommen 5 g aus. Dabei sind sie gleichzeitig mit einer N-Menge von 50,4 g belastet. Unter dem Einfluss der permanenten NaCl-Retention ist am 24. 3. das Auftreten eines deutlichen Gesichtsödems zu konstatieren, und dies unter einer Salzzuführung von kaum 3 g am Tage, also einer Menge, die nicht ganz der von zwei Litern Milch entspricht.

In Periode II scheiden die Nieren sowohl prozentualiter als auch absolut genommen bei etwa gleicher NaCl-Belastung mehr aus (6,1 g NaCl bzw. 62,8 pCt.), aber dabei sind sie nur mit 42 g N belastet.

Periode III bedeutet eine sowohl prozentualiter als auch absolut noch grössere NaCl-Elimination unter gleichzeitig noch geringerer N-Belastung (114 pCt. NaCl bei N-Belastung von 25 g). Mit dem Besserwerden der NaCl-Ausscheidung schwinden auch die Oedeme, und dies lediglich durch Verminderung der N-Zuführung.

Die jüngst geäusserte Annahme von Monakow (34), dass diese Abhängigkeit nur dann vorhanden sei, wenn mit den NaCl-Gaben eine Verminderung der Harnmenge verbunden sei, trifft nicht zu. Die folgende Tabelle, die dem Rezidiv eines Falles von Kriegsnephritis entspricht, widerlegt die Monakow'sche Ansicht (siehe umstehende Tabelle 7).

Gleichzeitig ist der erwähnte Fall von rezidivierender Kriegsnephritis auch insofern wichtig, als sofort mit dem Auftreten des Rezidivs die Abhängigkeit von N und NaCl im reziproken Sinne wieder in Erscheinung trat, nachdem sie vorher im Stadium der funktionellen Abheilung nicht vorhanden gewesen war. Wenn nun die verminderte N-Ausscheidung am NaCl-Belastungstage auftritt, obgleich der Niere tatsächlich grössere NaCl- und Wassermengen zugeführt werden, so können für die Erklärung

Ta-

Max O., Tischler (Inf.-Rgt 3, 12. Komp.),

Datum 1916	NaCl g	NaCl pCt.	N g	N pCt.	Harnstoff g	Nicht bas. N	Δ	Menge	Spez. Gew.	Alb.	Sediment
3. 12.	0,397	0,041	9,07	0,94	14,38	0,27	—1,13	970	1015	5	Erythroz., Leukoz.
4. 12.	7,83	0,70	17,53	1,52	31,04	0,97	—1,26	1115	1013	1,9	Erythr., Leukoz., granul. hyal. Wachszylinder
5. 12.	1,99	0,21	13,15	1,43	23,57	0,23	—1,08	905	1014	0,7	Erythroz. Leukoz.
6. 12.	5,09	0,45	12,83	1,15	23,39	0,73	—1,31	1126	1014	0,7	do.
7. 12.	7,18	0,69	12,93	1,24	18,03	0,38	—1,22	1046	1014	0,7	do.
8. 12.	12,69	0,82	8,68	0,56	16,09	0.09	—0,81	1550	1010	0,7	Erythroz., Leukoz., gran. hyal. Zyl.
9. 12.	11,04	0,62	9,87	0,55	18,16	0,65	—0,83	1786	1009	0,5	Erythroz., Leukoz., gran. hyal. Zyl.
10. 12.	10,15	0,75	11,45	0,85	20,98	0,37	—1,15	1345	1013	0,5	Erythroz., Leukoz.,
11. 12.	14,45	0,95	10,63	0,69	19,77	0,38	—1,10	1525	1013	0,5	do.
12. 12.	15,54	0,68	9,17	0,40	16,49	0,50	—1,74	2290	1009	0,5	do.
13. 12.	10,00	0,66	12,09	0.80	23,65	0,07	—0,95	1510	1014	+	Erythroz. Leukoz.
14. 12.	11,03	0,53	12,44	0,60	19,41	1,60	—1,81	2050	1013	+	Erythroz., Leukoz., gran. hyal. Zyl.
15. 12.	7,58	0,63	13,73	0,92	14,85	0,38	—1,3	1270	1014	+	Erythroz., Leukoz.

des Phänomens der Abhängigkeit nicht extrarenale, sondern nur in der Niere selbst gelegene Momente meines Erachtens herangezogen werden. Ich habe stets in dieser Möglichkeit der gegenseitigen Beeinflussung von N und NaCl einen empfindlichen Gradmesser der gestörten Nierenfunktion erblickt. In diesem Sinne glaube ich auch diese Abhängigkeit bei den oben erwähnten Fällen von Kriegsnephritis ohne Eiweiss (His) auffassen zu müssen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8.

Patient G. Diagnose: Kriegsnephritis ohne Eiweiss (nach His).

Datum	Menge	Spez. Gew.	Δ	NaCl Gesamt	NaCl pCt.	N Gesamt	N pCt.	
19. 11.	1700	1015	— 0,99	5,37	0,31	7,85	0,46	1 Liter Wasser
20. 11.	1800	1012	— 0,95	7,15	0,39	7,84	0,43	2 „ „
21. 11.	2650	1008	— 0,74	5,57	0,21	7,02	0,27	1 „ „
22. 11.	1800	1016	— 1,24	6,17	0,33	16,74	0,92	1 „ „
23. 11.	1350	1021	— 1,39	5,52	0,40	8,00	0,59	1 „ „
24. 11.	800	1030	— 2,08	8,04	1,00	5,76	0,72	+ 15 g Kochsalz
25. 11.	800	1019	— 2,2	4,77	0,59	9,13	1,14	1 Liter Wasser
26. 11.	1200	1019	— 1,46	4,21	0,35	9,40	0,78	1 „ „
27. 11.	1200	1018	— 0,89	3,65	0.30	9,63	0,80	1 „ „
28. 11.	900	1026	— 1,78	4,73	0,52	5,96	0,66	1 „ „
29. 11.	700	1034	— 2,39	6,12	0,87	4,44	0,63	1 „ „
30. 11.	Urin nicht erhalten!							
1. 12.	1400	1015	— 1,05	4,01	0,29	7,51	0,53	1 „ „
2. 12.	600	1029	— 2,03	4,07	0,67	3,57	0,59	Keine Flüssigkeit
3. 12.	950	1016	— 1,21	5,89	0,62	5,66	0,59	1 Liter Wasser
4. 12.	1600	1016	— 1,11	7,67	—	7,96	0,49	1 „ „
5. 12.	1100	1016	— 1,23	5,08	0,46	4,81	0,53	1 „ „

[...]alle 7.

[...] Jahre. Diagnose: Kriegsnephritis (Rezidiv).

Blut			Zufuhr						
Blut-druck mm Hg	Harn-säure mg	Rest-N mg	Eiweiss-N	Fett	Kohle-hydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	Extrazugaben
—	—	—	5,54	30,53	74,5	812,3	1898,0	0,5	—
115	1,2	86,8	5,54	30,53	74,5	812,3	1898,0	0,5	—
103	—	—	5,54	30,53	74,5	812,3	1898,0	0,5	—
116	—	—	5,54	30,53	74,5	812,3	1898,0	0,5	—
108	—	—	5,54	30,53	74,5	812,3	1898,0	0,5	—
106	—	—	**5,54**	**30,53**	**74,5**	**812,3**	**1898,0**	**0,5**	**+ 10 g Salz**
108	—	—	5,54	76,3	74,5	812,3	1898,0	0,5	—
—	—	—	10,20	76,3	173,09	1765,6	2161,5	3,55	—
124	2,0	53,2	10,20	76,3	173,09	1765,6	2161,5	3,55	—
115	—	—	10,20	76,3	173,09	1765,6	2161,5	3,55	—
124	—	—	**10,20**	**76,3**	**173,09**	**1765,6**	**2161,5**	**3,55**	**+ 20 g Harnstoff**
104	2,2	44,8	10,20	76,3	173,09	1765,6	2161,5	3,55	—
119	—	—	10,20	76,3	173,09	1765,6	2161,5	3,55	—

Uebrigens geht aus ihnen hervor, dass auch die Volhard'sche Auffassung, als ob die N- und NaCl-Beeinflussbarkeit sich nur auf die Fälle von Hydrops und Isothenurie beschränke, nicht zu Recht besteht.

Eine eindeutige Erklärung vermag ich zurzeit noch nicht zu geben. Am ehesten glaube ich, dass ein ökonomisches Prinzip der Schonung von seiten der kranken Niere dabei ausschlaggebend ist. Vielleicht spielt auch ein äquimolekularer Austausch, der nach Auffassung der Koranyischen Schule in den Tubulis zwischen N-haltigen Stoffwechselprodukten einerseits und Wasser und Kochsalz andererseits vor sich geht, dabei eine Rolle.

Funktionsprüfung der Niere bei orthostatischer Albuminurie.

Während die Literatur der orthostatischen Albuminurie eine grosse Anzahl von Arbeiten umfasst, die die von Jehle in der Lordose der Wirbelsäule gefundene Aetiologie, die Zylindrurie, die Art der Eiweissausscheidung, die Natur des Essigsäurekörpers und anderes betreffen, liegen exakte Untersuchungen über die Funktion der orthostatischen Niere nur äusserst spärlich vor. Bemerkenswert in dieser Beziehung sind allerdings die durch Loeb festgestellten Störungen der Kochsalzausscheidung, bezw. das Kleinerwerden des Koranyi'schen Quotienten — $\frac{\Delta}{NaCl}$ — eben infolge verzögerter NaCl-Ausscheidung, wenn die Patienten stehen, ihre Nieren also Eiweiss ausscheiden. Ferner sei besonders auf die Befunde Pollitzer's (35) hingewiesen, der in der Mehrzahl der Fälle von läsioneller orthostatischer Albuminurie Störungen der nor-

malen Relation zwischen Harnmenge und spezifischem Gewicht nachwies. Meine eigene (36) Versuchsordnung bei einem Falle von echter orthostatischer Albuminurie gestaltete sich folgendermassen: Die Kranke wurde für den Zeitraum von 3 Wochen auf eine Standardkost gesetzt, welcher an Versuchstagen 10 g NaCl bzw. Eiweiss in Form einer bestimmten Menge Plasmon hinzugesetzt wurde. Ich habe in diesem Falle nicht den Harnstoff für den Belastungszweck benutzt, und zwar wegen des störenden Einflusses seiner diuretischen Wirkung. (Siehe auch meine Arbeit: Folgezustände der Kriegsnephritis. Med. Klinik, 1917).

T

Datum 1914	Urinmenge			Spez. Gew.		Albumen		Essigs. Körper		Sediment		Blutdruck ccm H_2O
	Nacht	Tag	Summe	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	
												I. Lau
2. 5.	500	889	1380	1018	1020							65 : 105
3. 5.	560	480	1040	1015	1020		+		+		—	—
4. 5.	520	480	1000	1012	1018	—		—		—		—
5. 5.	380	320	700	1022	1025		+ ½ pM.		+		—	75 : 115
6. 5.	490	820	1310	1016	1008	—		Spur				95(75) : 115
7. 5.	382	680	1060	1015	1020		+		+			98 : 115
8. 5.	620	380	1000	1018	1022	—		—				85 : 110
9. 5.	540	420	960	1016	1016							85 : 112
10. 5.	480	540	1020	1017	1019		+ ½ pM.		+		—	—
11. 5.	350	320	670	1027	1024	—		—		—		80 : 110
12. 5.	650	460	1110	1015	1017							110 : 132
13. 5.	460	520	980	1020	1015		+		+		—	—
14. 5.	720	620	1340	1012	1016	—		—		—		90 : 108 abd
												II. Lieg
15. 5.	240	960	1200	1025	1012		—		—		—	80 : 115
16. 5.	350	540	890	1025	1018	—		+		—		75 : 110
17. 5.	340	900	1240	1021	1012	—	—	—	—	—	—	75 : 108 morg
18. 5.	480	640	1120	1010	1016							85 : 115 abd
19. 5.	300	830	1130	1024	1015	—	—	—	—	—	—	80 : 110
20. 5.	220	820	1040	1026	1014							80 : 118
21. 5.	320	380	740	1016	1020	+	+	+	+	—	—	80 : 116
22. 5.	380	680	1060	1026	1022	—	—	—	—	—	—	85 : 125 abd.
23. 5.	500	800	1300	1026	1014	—	—	—	—	—	—	80 : 130 abd
24. 5.	500	920	1420	1014	1015	—	—	—	—	—	—	75 : 115 mitt
25. 5.	370	400	770	1025	1016	—	+	—	+	—	—	95 : 130 80 : 115 abd

Die Versuchsperiode wurde in 2 Phasen geteilt (siehe Tabelle 9).

1. In eine Liegeperiode, bei welcher die Patientin den ganzen Tag über vollständig ruhig auf dem Rücken lag.

2. In eine Laufperiode, bei der sie von früh morgens 7 Uhr bis abends 7 Uhr auf war, sich in ausgiebiger Weise beschäftigte und herumlief.

Tages- und Nachturin von 7 Uhr morgens bis 7 Uhr abends wurden gesondert aufgefangen und gesondert auf ihren NaCl- und N-Gehalt untersucht (siehe vorstehende Tabelle).

Betrachten wir zunächst die Laufperiode, die die ersten 14 Tage der Versuchsreihe umfasst. Der Tagesurin war stets eiweisshaltig, der Nachturin fast stets eiweissfrei. Bei einer NaCl-Zuführung von 5 g schied Patientin am 2. Versuchstage insgesamt 10,6 g NaCl aus, und zwar entfielen davon 6,9 g auf den Tag und 3,7 g auf die Nacht. Von den 12,5 g ausgeschiedenem N entfällt ebenfalls der grössere Teil, 7,1 g, auf den Tag, gegenüber 5,4 g auf die Nacht. Die Urinmenge dagegen ist in der Nacht grösser als am Tage (560 gegen 480 ccm).

An den nächsten beiden Tagen entspricht die NaCl-Ausscheidung

elle 9.

örper-ewicht	Zugeführte Nahrungsmengen				Ausgeführte Schlacken NaCl			N		
	NaCl g	Eiweis g	Wasser ccm	Kalorien	Nacht g	Tag g	Summe g	Nacht g	Tag g	Summe g
eriode.										
32300	5,004	76,2 = 12,1 N	1682	3123	3,744	6,936	10,6	5,413	7,195	12,5
32200	4,868	73,2 = 11,7 „	1656	2745	1,982	3,744	5,6	4,764	4,693	9,3
32400	4,892	73,6 = 11,6 „	1648	2903	2,129	2,425	5,5	4,079	5,312	9,3
32000	**5,185**	**141,9 = 22,7 „**	**1665**	**3375**	**1,311**	**1,853**	**3,1**	**7,346**	**5,447**	**12,7**
32900	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	2,465	3,453	5,8	5,423	4,710	10,3
32900	4,892	73,6 = 11,7 „	1648	2903	2,011	4,137	6,1	5,217	5,811	11,0
32500	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	3,155	3,423	6,5	6,427	5,696	12,0
32400	4,932	74,4 = 11,9 „	1652	2891	2,843	3,046	5,8	5,522	4,942	10,4
32300	**13,248**	**76,3 = 12,2 „**	**1775**	**2479**	**4,212**	**5,433**	**9,6**	**5,144**	**5,901**	**11,0**
32500	4,892	73,6 = 11,7 „	1648	2903	2,211	2,939	5,1	6,423	3,429	9,8
32700	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	3,270	3,336	6,5	6,237	5,123	11,3
32700	4,932	74,4 = 11,9 „	1652	2891	2,960	3,224	6,1	5,800	4,768	10,5
32800	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	2,990	4,352	7,2	5,245	5,255	10,4
eriode.										
32800	5,892	73,6 = 11,7 N	1648	2703	1,123	6,346	7,4	4,371	6,186	10,4
32800	**5,257**	**142,6 = 22,0 „**	**1778**	**3376**	**0,982**	**4,264**	**5,1**	**7,208**	**9,418**	**16,6**
33500	4,932	74,4 = 11,9 „	1652	2891	1,272	5,001	6,2	4,953	6,430	11,3
—	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	1,235	4,754	5,9	4,539	7,128	11,6
33300	4,892	73,6 = 11,7 „	1648	2703	1,228	5,243	6,4	5,043	6,802	11,8
33500	4,932	74,4 = 11,9 „	1652	2891	0,630	5,180	5,7	4,430	6,835	11,2
—	5,004	**78,1 = 12,4 „**	**1770**	**2892**	**1,263**	3,201	**4,4**	**4,816**	**7,107**	**11,9**
33600	**13,248**	74,7 = 11,9 „	1637	2466	**5,735**	**10,024**	**15,7**	**5,510**	**7,097**	**12,5**
33400	4,932	74,4 = 11,9 „	1772	2891	2,018	6,879	8,8	5,989	6,276	12,1
33600	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	1,638	7,319	8,9	5,253	7,689	12,8
33000	5,004	75,1 = 12,0 „	1650	2892	—	—	—	—	—	—

etwa der Einnahme oder übersteigt sie sogar noch um ein Geringes. Wieder übersteigt die NaCl-Ausscheidung des Tages wesentlich die der Nacht, unabhängig von den gleichzeitig ausgeschiedenen Urinmengen. Der 5. Tag ist ein Eiweissbelastungstag. Statt 75 g Eiweiss werden 141 g in der Nahrung zugeführt. Die Folge ist zwar eine vermehrte, aber im Verhältnis zur eingeführten Menge (22,1 g) doch verzögerte N-Ausscheidung (statt 9,3 g, 12,7 g). Gleichzeitig damit aber — und das scheint mir besonders bemerkenswert — eine ziemlich starke Ver-

minderung der ausgeschiedenen NaCl-Menge auf 3,1 g und der Urinmenge. Das Körpergewicht (es wurde darauf geachtet, dass die Patientin jeden Tag zur gleichen Zeit Stuhl hatte) schliesst bis zum nächsten Tag um 900 g in die Höhe; der Blutdruck steigt von 115 bis auf 125 mm Maximum (Recklinghausen).

Der 10. Tag ist ein Salztag. Bei der üblichen Eiweiss- und Wassermenge erhält die Patientin statt 5 g 13,2 g NaCl. Von den 13,2 g NaCl werden an demselben Tage 9,6 g ausgeschieden. Das Körpergewicht steigt um 400 g, der Blutdruck von 110 auf 132 (offenbar ist dem retinierten NaCl ein Einfluss auf die Erhöhung des Blutdruckes nicht ganz abzusprechen). Ein Einfluss auf die Eiweisselimination im umgekehrt proportionalen Sinne ist hier nicht vorhanden. Der N-Stoffwechsel scheint den Verhältnissen der Norm eher zu entsprechen als der NaCl-Stoffwechsel, wenn auch sehr grosse N-Mengen verzögert ausgeschieden werden (siehe Eiweisstag).

Während der ganzen Laufperiode übersteigen, wie oben gesagt, die ausgeführten NaCl-Mengen des Tages die der Nacht, ohne dass diese Differenzen allerdings besonders grosse sind. Die N-Ausscheidung folgt offenbar keinem bestimmten Prinzip, wenn sie auch unter 13 Versuchstagen 8 mal sich umgekehrt verhält wie der Ausscheidungsmodus des NaCl, d. h. also in der Nacht grösser ist als am Tage.

Wesentliche Abweichungen gegenüber den Verhältnissen der Laufbieten diejenigen der Liegeperiode.

Zunächst fällt auf, dass hier die in der Laufperiode wohl auch vorhandenen, aber mässig weitgehenden Differenzen der Tages- und Nacht-Kochsalzmengen zugunsten der ersteren ausserordentlich stark ansteigen. Dass hierbei allein extrarenale Momente ausschlaggebend seien, erscheint mir unwahrscheinlich. Vermutlich befindet sich die Niere während der Laufperiode im Zustand besserer Funktionstüchtigkeit. Dafür spricht der 16. Untersuchungstag, an dem die Niere wie in der Laufperiode wieder einmal stark und zwar mit 142 g (statt 75 g) Eiweiss belastet wird. Die Folge ist hier nicht etwa wie in der Laufperiode ein Heruntergehen der NaCl-Ausscheidung. Vielmehr scheidet die Niere hier vollständig und zwar an dem gleichen Tage die ihr zugeführten NaCl-Mengen (5,2 g) aus. Daneben entspricht auch die N-Ausscheidung etwa der Norm, die Niere funktioniert also vollständig wie eine gesunde. Ist es am 16. Untersuchungstage die Unbeeinflussbarkeit der Kochsalzausscheidung durch vermehrte N-Belastung, welche die Funktion der orthostatischen Niere im Zustand der Körperruhe als normal erscheinen lässt, so wird dieser Umstand besonders eindeutig durch den 22. Untersuchungstag. Die Patientin erhält an diesem Tage 14,2 g NaCl mit den Nahrung zugeführt. Sie scheidet an dem gleichen Tage 15,7 g aus. Die Kochsalzausscheidung ist also auch hier die einer absolut gesunden

Niere. N- und Wasserausscheidung und Konzentrationsvermögen entsprechen ebenfalls durchaus der Norm.

Sehr illustrativ scheint mir ferner der 26. Tag zu sein, an dem eine besondere Versuchsanordnung stattfand. Der Tag von morgens 7 Uhr bis abends 7 Uhr wurde in 6 gleiche Abschnitte zu je 2 Stunden geteilt, in denen die sehr gewissenhafte Patientin liegen bezw. herumlaufen bezw. in stark lordosierter Stellung verharren musste. Genau nach 2 Stunden von 7 Uhr früh gerechnet, also um 7, 9, 11 usw. bekam sie die gleiche kleine Mahlzeit, bestehend aus einem Butterbrot mit etwas Käse, Salz und etwas Wasser zu essen.

Es wurden somit zu Beginn jeder 2 stündigen Phasen genau die gleichen Mengen an NaCl, N und Wasser zugeführt. Um 9 Uhr, um 11 und um 1 Uhr usw. musste die Patientin Urin lassen.

Tabelle 10.

	Urat-menge ccm	Hierin Alb.- und Essigs.-Körper	NaCl g	N g
Vormittags 7—9 Uhr Herumlaufen . .	73	+	0,482	1,060
„ 9—11 „ Liegen	87	—	0,763	1,218
„ 11—1 „ Lordose, Liegen .	81	+	0,435	1,509
Nachmittags 1—3 „ Herumlaufen . .	74	+	0,216	1,529
„ 3—5 „ Liegen	124	—	0,826	2,154
„ 5—7 „ Lordose, Liegen .	106	+ (Spuren)	0,77	2,12

Daraus folgt, dass die NaCl-Ausscheidung am vollständigsten ist, wenn die Patientin liegt (Perioden 9—11 und 3—5), also zur Zeit, wo der Urin eiweissfrei ist, und dass sie andererseits am schlechtesten war, wenn die Patientin herumlief. Der Einfluss der Lordose ist zweifelhaft. Der N-Stoffwechsel war auch hier normal und unabhängig von der jeweiligen Kochsalzausscheidung.

Zusammenfassend kann man sagen: Die N-Ausscheidung bei orthostatischer Albuminurie ist nur bei besonders starker N-Belastung gegen die Norm verändert. Sie ist durch akute NaCl-Belastungen der Niere nicht zu beeinflussen.

Der NaCl-Stoffwechsel dagegen steht in Abhängigkeit davon, ob die orthostatische Niere sich im Zustand der Eiweissdurchlässigkeit befindet oder nicht. Ist das erstere der Fall, so scheidet sie wenigstens grössere NaCl-Mengen verzögert aus und auch bei relativ kleinen Mengen ist sie durch Belastungen mit Eiweiss im Sinne einer Kochsalzretention zu beeinflussen. Ruht der Patient aber, scheidet die Niere kein Eiweiss aus, so verhält sich auch der NaCl-Stoffwechsel nach den beiden eben angegebenen Richtungen hin absolut normal.

In der Nacht, in der eiweissfreien Zeit, ist die Funktion eine normale und die Niere holt hier durch vermehrte Nachtarbeit das Ver-

säumte des Tages gleichsam nach. So imponiert als Ganzes genommen die orthotische Niere bei lediglicher Berücksichtigung ihrer Gesamtleistung als gesundes Organ mit normalen Fähigkeiten, während sich erst bei Betrachtung ihrer Einzelheiten die genannten Abweichungen ergeben.

Wirkung der Funktionsprüfung und Einfluss der Schonungsdiät auf die kranke Niere.

Die Vornahme der Funktionsprüfung mittels NaCl- und N-Belastung sollte meines Erachtens nicht schematisch bei jedem Falle von Nierenentzündung vorgenommen werden, sondern sehr mit Auswahl geschehen. Speziell in den akuten, aber auch in den subakuten Stadien sowohl der Nephrose wie der hämorrhagischen Formen stellt die plötzliche shockartige Belastung mit 12 g NaCl — weniger die mit 20 g Harnstoff

Ta

Friedrich Sch., Musiker, 50 Jahr

Datum	NaCl		N		(Wörner-Hopkins) Harnsäure	Harnstoff	NH_3	Menge	Spez. Gew.	Δ	Alb.	Sediment
1916	g	pCt.	g	pCt.	mg	g	g				pM.	
18. 7.	4,72	0,36	10,37	0,79	167,4	12,87	0,243	1300	1012	− 0,71	8	Leukoz., Erythr. granul. hyal. Zyl
19. 7.	5,28	0,38	10,19	0,73	321,4	8,65	0,262	1400	1014	− 0,71	8	do.
20. 7.	4,07	0,34	9,07	0,76	342,7	17,28	0,224	1200	1012	− 0,73	7	Leukoz., Erythr. Epithelien
21. 7.	4,74	0,36	9,14	0,70	209,9	9,21	0,265	1300	1012	− 0,69	5	Leukoz., Erythr. Zyl.-Bruchstücke
22. 7.	**7,36**	**0,43**	**9,85**	**0,58**	**314,2**	**9,08**	**0,231**	**1700**	**1012**	**− 0,73**	**17**	Leukoz., Erythr. Epithelien
23. 7.	8,02	0,46	10,48	0,55	324,5	11,74	0,290	1900	1012	− 0,75	7	Leukoz., Erythr.
24. 7.	8,00	0,44	10,23	0,57	277,2	9,18	0,229	1800	1012	− 0,72	8	do.
25. 7.	6,93	0,43	8,33	0,52	300.1	5,86	0,234	1600	1012	− 0,72	8	do.
26 7.	7,11	0,44	8,29	0,52	322,6	10,46	0,249	1600	1012	− 0,71	6	Leukoz., Erythr., granul. hyal. Zyl.

— einen nicht zu unterschätzenden Eingriff dar, worauf meines Wissens bislang nicht verwiesen worden ist. Niemals hingegen habe ich eine Schädigung bei der Sklerose und sekundärer und genuiner Schrumpfniere gesehen, wo sogar eigenartigerweise häufig eine Verminderung des Eiweissgehaltes im Urin an NaCl-Belastungstagen wahrnehmbar ist. Aus dem genannten Grunde nahm ich von der Funktionsprüfung mittels Belastung bei akuten und subakuten besonders hydropischen Formen im allgemeinen Abstand und beschränkte mich hierbei auf die Anwendung des unschädlichen Wasser- und Konzentrationsversuches. Die vorstehende Tabelle 11 zeigt bei 2 Fällen von 7—8 Monate dauernder Nephrose den deutlich schädigenden Einfluss der NaCl-Belastung, der sich in Gestalt eines Emporschnellens der Eiweisskurve im Harn zu erkennen gibt. Vermutlich handelt es sich hierbei um gefässschädigende Einwirkungen des

NaCl, die zu vermehrter Eiweissdurchlässigkeit führen. Als Gegenstück hierzu ist aus Tabelle 16 gleichzeitig der ausserordentliche günstige Einfluss weitgehendster diätetischer Schonung ersichtlich, wie ich sie in Form von ausschliesslicher Darreichung einer Malzsuppe seit einiger Zeit mit Erfolg in Fällen akuter Nephritis, besonders auch bei der hydropischen Form anwende.

Die Herstellung derselben geschieht ähnlich der in der Kinderpraxis verwendeten Keller'schen Malzsuppe folgendermassen: In einem Drittel Liter Vollmilch werden 50 g Soxleth-Nährzucker kalt gelöst. (Der Nährzucker stellt bekanntlich eine dextrinierte Maltosemischung, die gleichzeitig etwa 2pCt. NaCl enthält, dar). Dazu werden 100 g Löfflund's Malzextrakt oder auch Biomalz getan, das Ganze erwärmt, mit Wasser oder Wildunger Helenenquelle bis zum Liter aufgefüllt und aufgekocht.

lle 11.

agnose: Chronische parenchymatöse Nephritis.

Zugaben						Extrazugaben	Blut				Oedem						
Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz		Druck	Harnsäure	Rest-N	NaCl g	NaCl	N	Harnsäure	Harnstoff	NH_3	Sacch.	Alb. pM.
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		160	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		160	2,4	124,6	0,67	0,73	0,21	2,8	1,25	0,0051	0,08	0,7
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		155	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80	+ 10 g Kochsalz	155	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		165	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		170	2,4	121,8	0,64	—	—	—	—	—	—	—
,11	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		165	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
,14	118,7	221,5	2432,5	3076,7	2,80		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Auf diese Weise erhält man eine sehr wohlschmeckende, von den Kranken gern genommene, kalorienreiche (1 Liter = 800 Kalorien) und fast ausschliesslich aus Kohlehydraten bestehende Ernährung. Die Kohlehydrate sind v. Noorden in die Therapie der Nephritis eingeführt worden. Sie gewährleisten naturgemäss die grösstmöglichste Schonung der Niere.

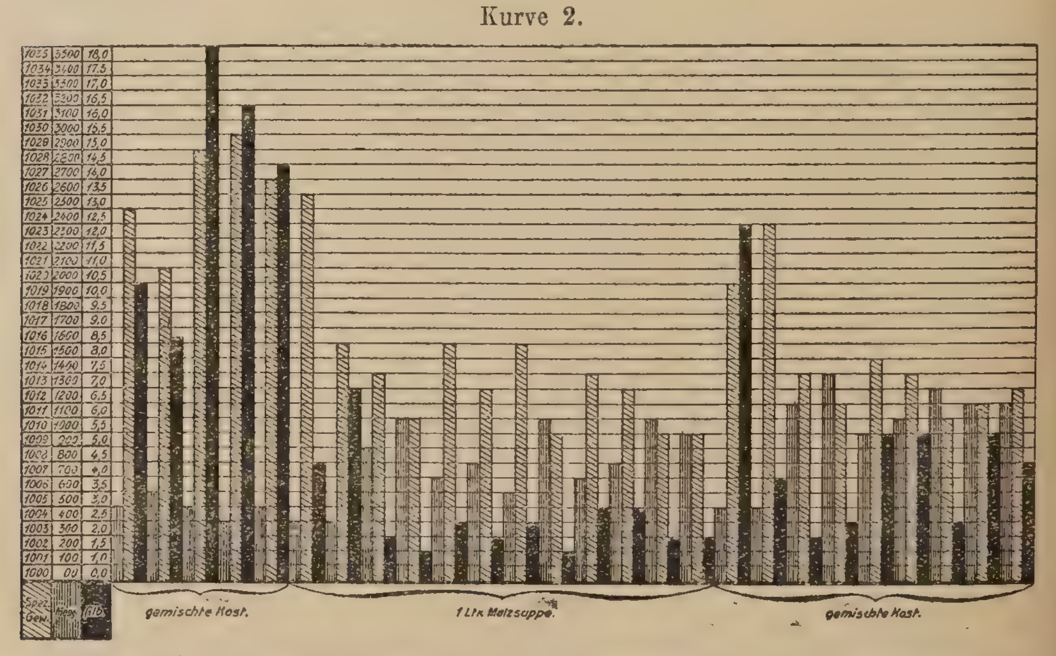
In Gemeinschaft mit Noeggerath habe ich[1]) dann an der Freiburger Kinderklinik von der ausschliesslichen Behandlung mit Zucker, besonders der Urämie, häufig auffallend gute Erfolge gesehen. Ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, als ob die Heilungstendenz der kranken Niere im Kindesalter eine erheblich grössere ist als bei älteren Personen. Das gilt

1) l. c. (Nr. 12.)

nicht zuletzt für den Einfluss jedweder Schonungstherapie. Die Kinder, auch jüngere bis zu 3 Jahren wurden bis zu 2 Wochen lang täglich mit 200 g Traubenzucker oder Rübenzucker in Form von Himbeersirup, später mit der zuckerreichen Frauenmilch ernährt. Besserung der Diurese, Abnahme der Eiweissausscheidung, Rückgang des Rest-N-Gehaltes im Blute, Nachlassen der urämischen Erscheinungen gehörten zu den häufigen Folgen der genannten Therapie. Während beim Kinde die ausschliessliche Ernährung mit Traubenzuckerlösungen für längere Zeit auf keine Schwierigkeiten stösst, ist dies bei Erwachsenen wegen des widerwärtigen Geschmackes kaum länger als 1—2 Tage möglich. Diese Schwierigkeit scheidet bei der Malzsuppe aus. In den ersten 3—4 Tagen wird täglich am besten nichts weiter als $^1/_2$ Liter Suppe verabfolgt. Damit kommt man den Erfordernissen der Volhard'schen Hunger- und Durstperiode, bei der meines Erachtens die Flüssigkeitsentziehung das wichtigste Moment darstellt, sehr nahe, ohne auf jede Kalorienzufuhr zu verzichten. Etwa vom 5. Tage an steigt man mit der Suppenmenge auf $^3/_5$—1 Liter, legt gleichzeitig etwas Reis, Gries, Butter oder Weissbrot hinzu und verharrt bei dieser Ernährung etwa 3 Wochen lang. Die Flüssigkeitszufuhr, die mit der Suppenmenge gegeben ist, ergänzt man nach der ersten Woche alle 5—6 Tage durch besondere Zufuhr von $^1/_2$ Liter Flüssigkeit (vielleicht in Form von Wildunger Helenenquelle) ähnlich wie dies auch von Volhard verlangt wird. Sehr häufig ist dieser Anstoss notwendig, um die Diurese in Gang zu bringen.

(Siehe folgende Kurve, die der Malzsuppenperiode aus Tabelle 16 entspricht.)

Kurve 2.



Besonders eindeutig war die jähe Abnahme der Eiweissmengen im Harn, die Diurese besserte sich ebenfalls, aber immerhin langsamer. Gleichwohl entwässerte die Kranke völlig, verlor ihre starken Unterschenkel und Lidödeme, die vorher starke Hämaturie ging beträchtlich

zurück und als nach der Malzsuppenperiode allmählich mit gemischter Kost begonnen wurde, zeigte sich, dass dieselbe gut vertragen wurde und dass die Diurese fortgesetzt gut blieb. Es war mithin unter dem Einfluss der langdauernden Schonungstherapie eine Steigerung der vorher geringen Toleranz eingetreten. Die Kranke konnte mit $^1/_2$—1 pro mille Albumen und ohne Spur von Oedemen entlassen werden.

Ohne jeden Einfluss bleibt die Schonungstherapie, auch die mittels Malzsuppe, bei Fällen, die mit Amyloid kompliziert sind, so dass beinahe aus dem therapeutischen Misserfolg rückläufig auf das Bestehen einer Amyloidniere geschlossen werden kann.

Die Ausscheidungsverhältnisse der Erdalkalien und der Phosphorsäure bei kranker Niere.

Die Prüfung der Nierenfunktion mittels Belastung stellt im ganzen ein sehr grobes Verfahren dar. Es belehrt uns über die Leistungsfähigkeit, über das Arbeitsmass des erkrankten Organes, aber nicht über dessen Arbeitsweise. Gehört es meines Erachtens doch mit zu den interessantesten Fragestellungen der gesamten Nierenpathologie, in die Art und Weise Einsicht zu gewinnen, wie das erkrankte Organ bei der Tendenz zu maximaler Arbeitsleistung und gleichzeitig grösster Eigenschonung den Körper von den Schlacken des Stoffwechsels am ausgiebigsten befreit. Einen tiefen Einblick in diese Verhältnisse der pathologischen Physiologie bietet meines Erachtens das Studium der Ausscheigung des Kalziums und des Magnesiums. Eigenartigerweise ist die Zahl der Arbeiten über diesen Gegenstand äusserst gering, was umso auffallender ist, als die allgemeine Stoffwechselpathologie des Kalziums, besonders allerdings in der pädiatrischen Literatur einen ausserordentlichen Umfang besitzt.

Ueber die Ausscheidung der Erdalkalien bei Nephritikern liegen im wesentlichen einige ältere Arbeiten vor.

So haben vor einer Reihe von Jahren Marischler (37), Soetbeer (38), Mohr (39) und in der letzten Zeit Jacoby und E. Eisner (40) den Kalkstoffwechsel bei Nephritikern untersucht. Während die ersteren die quantitativen Verhältnisse bei der Ausscheidung berücksichtigten, haben die letzteren die Einwirkung von Kalksalzen auf die Funktion der Niere geprüft, fussend auf der alten Vorstellung von der gefässdichtenden und die Eiweissausscheidung herabsetzenden Eigenschaft der Kalksalze. Eine Notiz über den Kalkgehalt im Blute bei Nephritiden und zwar bei Frauen, die am Ende der Schwangerschaft Nephritis oder Eklampsie hatten, findet sich bei Kehrer (15. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie).

Zur Umfassung des Kalkstoffwechsels gehört notwendigerweise die Untersuchung des Blutkalkgehaltes. Die Beurteilung desselben hatte

bislang unter der Schwierigkeit der Methodik zu leiden. Daher kommt es, dass bei Nephritiden so gut wie gar keine Untersuchungen über den Blutkalkgehalt vorliegen und dass die sonst bisher vorliegenden Analysenresultate sehr weitgehende Differenzen zeigen.

Nach einer älteren Arbeit von O. Schmidt, der den Blutkalkgehalt bei Gesunden, schweren Anämien und Leukämien untersuchte, beliefen sich die Normalwerte auf 16—17 mg CaO auf 100 ccm Serum berechnet, während bei den genannten Krankheiten die Werte nicht unerheblich höher lagen. Ueber die von Schmidt angewandte Methode ist bei Noorden, woher die Notiz stammt, nichts verzeichnet. Zunächst haben einige Autoren mit Hilfe von Mikromethoden zu einem Resultat zu kommen gesucht. Blaire-Bell (42) zählte in der Zeiss-Thomaschen Kammer in einem Tropfen Blut die durch zugeführte Oxalsäure ausgefällten Ca-Oxalatkristalle und berechnete aus der Zahl der Kristalle den Ca-Gehalt des Blutes. Auf eine Menge von Fehlerquellen, wie z. B. mangelhafte Ca-Fällung, unregelmässige Kristallformen, differente Kristallgrössen usw. ist besonders von Lammers, der mit der Methode arbeitete, hingewiesen worden. Weiss (43) hat die Gerinnungszeit des Blutes als Massstab für seinen Kalkgehalt betrachtet und seiner Methodik den Gedanken zugrunde gelegt, dass einem erhöhten Kalkgehalt eine schnellere Gerinnbarkeit entsprechen müsste. Die richtige Voraussetzung, auf der das Weiss'sche Verfahren beruht, dass nämlich ohne Kalk keine Gerinnung möglich ist, dürfte indes nicht ohne weiteres im Sinne einer Proportionalität umzukehren sein. Auch die Wright'sche Methode, die besonders in der pädriatischen Literatur, so von Neurath und Katzenellenbogen, angewandt wurde, beruht auf derselben Voraussetzung. Es werden in Kapillarröhrchen gleiche Quantitäten von Blut aufgesaugt, mit der gleichen Menge von Ammoniumoxalatlösung von aufsteigender Konzentration gemischt und in den Kapillaren die Gerinnung abgewartet.

Aus der Oxalatkonzentration, die gerade notwendig ist, um die Gerinnung zu vermindern, wird mit Hilfe der Molekulargewichtsgleichung der Kalkgehalt des Blutes berechnet. Mit Recht weist Jansen[1]) daraufhin, dass sich gemäss den Konzentrationsdifferenzen erst Kalkwerte innerhalb der Grenzen von 6,6 mg, 11 mg und 21,9 mg CaO feststellen liessen, so dass die Methode ebenfalls für exakte Untersuchungen kaum verwertbar ist. Auf die Modifikation der Methode durch Voorhoeve möchte ich an dieser Stelle nicht eingehen.

Vor kurzem sind aus der Müller'schen Klinik von Jansen (45) gleichzeitig mit meiner Mitteilung im Berliner Verein für innere Medizin[2]) Blutkalkuntersuchungen veröffentlicht worden, die wie die meinigen mittels chemischer Analyse vorgenommen wurden. Was zunächst die Art der

---

1) Siehe unten.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 15.

Veraschung betrifft, so wäre zweifellos die Neumann'sche feuchte Verbrennung für das Blut geeigneter. In Anbetracht des augenblicklichen Mangels an konzentrierter Salpetersäure musste ich mich indes auf die trockene Art der Veraschung beschränken. Bei vorsichtiger Ausführung derselben sind denn auch Verluste an Substanz so gut wie immer zu vermeiden. Eine Reihe von Kontrollversuchen an normalen Personen bestätigte die Zuverlässigkeit des Verfahrens. Notwendig sind 80—100 ccm Blut. Die Bestimmung geschieht am zweckmässigsten im Plasma. Die roten Blutkörperchen enthalten keinen Kalk und ihre Gegenwart wirkt wegen ihres erheblichen Gehaltes an Eisen störend. Das Blut wird deshalb in einem mit einigen Körnchen Ammoniumoxalat beschickten Kölbchen aufgefangen und tüchtig zentrifugiert, so dass 40 oder 50 ccm Plasma gewonnen werden. (Bestimmungen im Serum sind ungenau, da ein Teil des Kalziums, des Magnesiums und der Phosphorsäure bei der Gewinnung mit dem Faserstoff ausgeschieden wird). Das Plasma wird darauf in einen entsprechend grossen Platintiegel über ganz kleiner Flamme, von einem Uhrschälchen bedeckt, sehr vorsichtig erhitzt, so dass Knistern und Springen beim Erhitzen möglichst vermieden werden. Zu rapides Entweichen der Gase kann wie bei jeder trockenen Veraschung so auch hier Verlust von Substanz durch Fortreissen zur Folge haben. Wenn keine Nebel und Dämpfe mehr entweichen und nur noch geringe Rückstände an Kohle übrig sind, kann die weitere Verbrennung auch über der Gebläseflamme fortgesetzt werden, bis die letzten Kohlenreste verschwunden sind. Nun wird der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen. In diesem salzsauren Auszug bleiben hauptsächlich Ca, Mg, Fe und Phosphorsäure zurück. Von einer Reihe von Autoren, so von Verdeil (46), Schmidt (47), Moraczewski (48), Jarisch (49), Landsteiner (50), zuletzt von Jansen, der mit dem Gesamtblut arbeitete, sind nun zunächst vor der quantitativen Fällung des Kalkes die Entfernung des Eisens und der Phosphorsäure vorgenommen worden. Dies geschah entweder durch Fällung des Eisens mittels Schwefelammonium, durch Fällung der Phosphorsäure mittels Molybdänsäure oder durch Fällung des Eisens und der Phosphorsäure mittels Ammoniak. Jansen setzt 3—4 ccm einer 5proz. Eisenchloridlösung hinzu, um die Phosphorsäure zu binden, und später in der Kälte 3—5 ccm einer 50 proz. Ammoniumazetatlösung, wobei durch kurzes Aufkochen das Eisen aus der schwach salzsauren Lösung als basisch essigsaures Eisenphosphat gefällt wird. (Das Nähere siehe in der zitierten Arbeit von Jansen).

Ich selbst ging so vor, dass ich zunächst den salzsauren Auszug schwach ammoniakalisch machte, dann mit etwa 5 ccm einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzte, um Eisen und Phosphorsäure als basisch phorphorsaures Eisen aus der Lösung abzuscheiden und gleichzeitig durch das Ammoniumchlorid die Löslichkeit des Kalziumchlorides

herabzusetzen. Darauf wurde Essigsäure bis zu schwach saurer Reaktion hinzugesetzt, die Lösung bis zum Sieden erhitzt und aus einem Reagensglas, in dem 2—3 Messerspitzen Ammoniumoxalat in etwas Wasser aufgeschwemmt waren, schussweise hinzugetan, bis eine deutliche Trübung entstanden war. Nach 20—24stündigem Stehen wird der Niederschlag abfiltriert, getrocknet und gewogen. In dem Filtrat wird darauf das Magnesium als phosphorsaures Ammoniakmagnesium in der üblichen Weise dargestellt, geglüht und schliesslich ebenfalls gewichtsanalytisch bestimmt.

Als Normalwerte fand ich bei einer grossen Reihe von Versuchspersonen für CaO = 15—20 mg in 100 ccm Plasma. Doch gehen die Zahlen gelegentlich, wenn auch sehr selten, bis zu 8 mg herunter. In diesen Grenzen finden sich also auch beim Gesunden Schwankungen. Notwendig ist übrigens die Blutentnahme in nüchternem Zustande, da sonst der Nahrungskalk zu erheblichen Irrtümern Veranlassung geben kann.

Für das MgO liegen die Werte ungefähr auf der gleichen Höhe. Sie schwanken für gewöhnlich zwischen 16 und 21 mg.

Auf dieser Grundlage wurden bei einer grossen Reihe von Nephritikern Blutkalkbestimmungen vorgenommen. Leider gab sich bislang wenig Gelegenheit zu Analysen bei akuten Nierenentzündungen. Untersucht wurden im wesentlichen subakute und chronische Nephrosen, genuine und sekundäre Schrumpfnieren mit gestörter Nierenfunktion und blande Sklerosen. Dabei fand sich bei echten Schrumpfnieren, besonders aber bei Nephrosen, also denjenigen Nierenschädigungen, die auch nach anderer Richtung eine Störung der Nierenfunktion zeigen, eine ausgesprochene Kalkanreicherung im Blute (Kalkarämie).

Folgende Tabelle gibt auszugsweise eine Reihe von Werten bei Nephritikern wieder.

Tabelle 13.

Name	Diagnose	CaO	MgO
Schm.	Sekundäre Schrumpfniere	23 mg	18 mg
Pö.	do.	29 „	21 „
Ko.	Genuine Schrumpfniere	25 „	20 „
Wo.	Blande Sklerose	16 „	16 „
K.	do.	17 „	19 „
Go.	Nephrose	37 „	21 „
He.	do.	26 „	20 „
W.	do.	35 „	26 „

Eine ausgesprochene Kalkarämie bis zu 35 und 40 mg fand sich allerdings bei einer Reihe von Nephrosen erst, nachdem 2 oder 3 Tage vorangegangen waren, an denen die Kranken je 6 g Calcium lacticum oder 2 g Calcium chloratum (ca. 0,8 g CaO) aus Gründen der Nierenbelastung per os erhalten hatten. Bei Schrumpfnieren fand sich

die Kalkarämie meist nur in den Fällen, die gleichzeitig mit Steigerung des Rest-N-Gehaltes einhergingen, so dass ein Parallelismus in der Retention organischer und anorganischer Substanzen bestehen dürfte.

Die Grösse der Kalkausscheidung hängt wesentlich von der Menge des zugeführten Nahrungskalkes ab, wobei zu bemerken ist, dass sich besonders Eier und Milch durch grossen Kalkreichtum auszeichnen, während das Fleisch sehr kalkarm ist. Die Hauptmenge des genossenen Kalkes geht in den Kot über, auch von den resorbierten Kalkmengen wird ein erheblicher Teil in den Darm ausgeschieden. Nach Bertram (51) erscheinen beim Menschen 18—43 pCt. im Harn und 60—83 pCt. in den Fäzes. Vom Magnesium fanden sich nach demselben Autor 36—40 pCt. im Harn und 53—61 pCt. in den Fäzes.

Indes fanden andere Untersucher, wie Renwall (52) und Gross (53), Long und Gebhardt (54), im Gegensatz zu Bertram im Harn mehr Kalzium als Magnesium. Das Schicksal der Erdalkalien hängt aufs innigste mit dem der Phosphorsäure zusammen, von der ebenfalls ein beträchtlicher Teil der eingeführten Menge im Kot austritt. Dabei erscheinen Kalk und Magnesium als Phosphate in erheblichen Mengen wieder. Mit dem Grade der Azidität des Harns nimmt die Grösse der Kalkausscheidung zu, so z. B. nach Zusatz von HCl zur Nahrung, während sie andererseits durch Zufügung von Alkaliphosphat zu den Speisen oder Alkalizufuhr herabgesetzt werden kann.

So kann bei Belastung mit kohlensaurem oder phosphorsaurem Kalk die Tagesmenge des Harnkalkes nach Soborow (55) erheblich ansteigen (bis 0,7 und 0,9 g).

Auch die Resorptionsverhältnisse spielen naturgemäss eine sehr wichtige Rolle, wobei die Salzsäure des Magens von besonderer Bedeutung ist. Ihrer Menge entsprechend werden die unlöslichen Kalksalze gelöst, die Resorption selbst aber erfolgt nur zum kleinsten Teil im Magen — nach Raudnitz (56) in der Hauptsache in den oberen Dünndarmpartien.

Aus dem Gesagten erhellt die grosse Schwierigkeit, die etwaigen Schlussfolgerungen, die aus der Grösse der Kalkausscheidung durch den Harn gezogen werden können, auch beim Gesunden entgegensteht.

Doch lässt sich beim Menschen sagen, dass ein mehr oder minder grosser Teil des Kalkes immer resorbiert wird und dann in den Harn übergeht. Seine Menge schwankt bei gemischter Ernährung zwischen 0,1 und 0,5 g, beträgt für gewöhnlich 0,2—0,3 g. Auf der Linie der täglichen Harnkalkmenge lassen sich auch in Belastungsperioden, wie unten zu beschreiben sein wird, aus dem Aufstieg der Kurven Anhaltspunkte für das Mass der Nierenarbeit gewinnen, wenn dabei zwei Bedingungen erfüllt werden.

Die Kalkzulagen müssen entweder in Form löslicher Kalksalze geschehen, am besten wohl als Calcium chloratum, oder es müssen mit

T…

Hans Kr., Kaufmann, 26 Ja…

Datum	NaCl		N		Harnstoff		Aminosäure-N	Krüger-Schmidt		NH_3	P_2O_5	CaO	MgO	Urin		„Z…
1916	g	pCt.	g	pCt.	g	H-N		mg Harnsäure	mg Purinbase	g	g	g	g	Menge	Gew.	
25. 10.	15,80	0,63	10,22	0,41	—	—	—	423,3	13,13	0,510	2,075	0,27	—	2500	1009	—06
26. 10.	12,35	0,56	9,92	0,45	—	—	—	378,8	13,86	0,630	2,244	0,256	0,206	2200	1008	—05
27. 10.	12,64	0,63	9,24	0,46	17,40	8,12	0,11	331,8	14,00	0,572	1,860	0,222	0,146	2000	1009	—03
28. 10.	14,50	0,69	11,35	0,54	21,05	9,82	0,12	445,6	16,17	0,629	2,415	0,301	0,239	2100	1009	—07
29. 10.	17,55	0,70	12,32	0,49	21,75	10,13	0,23	343.9	11.37	1,886	2,525	0,286	0,232	2500	1011	—06
30. 10.	20,27	1,16	11,12	0,64	21,32	9,95	0,00	439,2	26,34	0,513	2,532	0,387	0,222	1750	1019	—18
31. 10.	15,34	0,68	9,75	0,42	18,58	8,67	0,06	320,4	12,66	0,585	2,124	0,268	0,184	2260	1013	—12
1. 11.	10,53	0,61	9,16	0,53	—	—	—	323,3	13,32	0,601	1,903	0,213	0,191	1730	1015	—04
2. 11.	17,90	0,75	13,99	0,59	25,53	11,91	0,20	491,9	15,06	0,765	2,963	0,395	0,295	2390	1017	—08
3. 11.	16,24	0,61	12,04	0,46	22,43	10,47	0,30	384.1	16,70	0,985	2,189	0,488	0,254	2670	1012	—07
4. 11.	13,20	0,66	10,21	0,51	18,38	8,58	0,39	338,5	16,93	0,863	1,936	0.317	—	2015	1015	—02
5. 11.	13,10	0,75	10,29	0,49	—	—	—	347,3	12,86	0,787	2,117	0,287	0,190	1750	1015	—10
6. 11.	14,18	0,59	13,03	0,54	—	—	—	362,8	10,92	0,687	2,332	0,339	0,265	2455	1012	—05
7. 11.	11,74	0,52	19,02	0,83	—	—	—	363,9	11,27	0,590	2,143	0,294	0,195	2280	1015	—09
8. 11.	14,66	0,78	15,24	0,82	28,91	10,72	1,12	406,4	8,51	0,765	2,318	0,368	0,202	1870	1017	—13
9. 11.	16,19	0,68	11,95	0,50	—	—	—	408,2	13,35	0,813	2,633	0,372	0,125	2385	1013	—04
10. 11.	13,58	0,64	10,46	0,59	17,34	8,09	0,95	343,4	10,10	0,633	2,173	0,300	0,199	2110	1014	—03
11. 11.	14,58	0,64	11,61	0,51	21,66	10,08	0,20	608,9	11,89	0,515	2,537	0,403	0,224	2265	1013	—07
12. 11.	14,64	0,66	12,05	0,54	18,91	9,24	0,71	816,7	17,99	0,838	3,129	0,375	0,067	2235	1014	—06
13. 11.	15,68	0,73	11,91	0,55	23,72	11,07	0,24	517,0	9,07	0,633	2,398	0,393	0,230	2160	1015	—12
14. 11.	13,63	0,61	10,47	0,47	19,49	9,09	0,07	413,9	13,33	0,702	2,173	0,333	0,185	2240	1012	—05
15. 11.	17,67	0,75	10,41	0,43	21,67	10,11	0,13	436,1	11,57	0,482	2,079	0,413	0,256	2360	1014	—06
16. 11.	14,02	0,59	10,11	0,43	18,61	8,68	0,34	347,9	9,87	0,459	1,951	0,370	0,199	2350	1013	—10

unlöslichen Salzen, z. B. dem Calcium lacticum, entsprechende Mengen von Phosphorsäure gleichzeitig verabreicht werden. Dies einmal zum Zwecke der Aziditätsregulierung des Harns und zweitens, um dem Kalzium die Möglichkeit harnfähiger Bindung zu gewährleisten.

Zunächst wurden bei 2 gesunden Kontrollpersonen Kalk- und Magnesiumanalysen neben den in Tabelle 14 verzeichneten anderen Harnbestandteilen vorgenommen, um erstens ein Bild der Beziehungen der Erdalkalien zu den sonstigen Ausscheidungsprodukten, insbesondere zur P_2O_5, und zweitens einen Massstab für die absolute Grösse der Kalk- und Magnesiummengen im Harn zu gewinnen.

Während sich die CaO-Ausscheidung im Harn um 0,2—0,3 g bewegt, liegen die MgO-Werte im allgemeinen etwas niedriger (0,1—0,2 g).

Besonders hinweisen möchte ich auf das Verhältnis von CaO : P_2O_5, das bei Gesunden mit auffallender Konstanz 1 : 6 bis 1 : 10 beträgt.

Der grössere Rest der Phosphorsäure bleibt für die Bindung des Magnesiums und des Kaliums und des Natriums zur Verfügung. Für das MgO beläuft sich das Verhältnis im Harn von MgO : P_2O_5 beim Gesunden in der Regel auf 1 : 8 bis 1 : 13.

belle 14.

Gesunde Kontrollperson.

Sediment	Blut			Zufuhr						Extrazugaben
	U.-Geh. mg	Rest-N mg	Sacch. pCt.	Eiweiss-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
o. B.	—	—	—	20,53	149,5	1069,9	3034,3	2976,0	12,80	—
o. B.	—	—	—	18,35	147,9	1095,3	3066,3	2978,4	11,59	—
o. B.	—	—	—	20,53	149,5	1068,9	3034,3	2976,0	12,80	—
einige Erythr.	—	—	—	20,14	150,3	1085,7	3098,3	2959,2	11,00	—
o. B.	—	—	—	18,22	148,7	1114,5	3138,3	2956,8	11,55	—
o. B.	—	—	—	**18,35**	**147,9**	**1095,3**	**3066,3**	**2978,4**	**11,59**	**+ 10 g Kochsalz.**
o. B.	—	—	—	18,74	147,9	1078,5	3002,3	2983,2	11,73	—
o. B.	—	—	—	20,53	149,5	1068,9	3034,3	2976,0	12,80	—
o. B.	—	—	—	18,22	148,7	1114,5	3138,3	2956,8	11,55	—
o. B.	—	—	—	**20,14**	**150,3**	**1085,7**	**3098,3**	**2959,2**	**11,00**	**+ 3 g Calcium chlorat.**
o. B.	—	—	—	18,35	147,9	1095,3	3066,3	2978,4	11,59	—
o. B.	—	—	—	18,22	148,7	1114,5	3138,3	2956,8	11,55	—
o. B.	—	—	—	18,35	147,9	1095,3	3066,3	2978,4	11,59	—
o. B.	**1,1**	**34,6**	**0,06**	**18,74**	**147,9**	**1078,5**	**3002,3**	**2983,2**	**11,73**	**+ 20 g Harnstoff.**
o. B.	—	—	—	20,53	149,5	1068,9	3034,3	2976,0	12,80	—
o. B.	—	—	—	18,22	148,7	1114,5	3138,3	2956,8	11,55	—
o. B.	—	—	—	18,74	147,9	1078,5	3002,3	2983,2	11,73	—
o. B.	**abds. 3,1** (11½ a.m.)	—	—	**18,22**	**148,7**	**1114,5**	**3138,3**	**2956,8**	**11,66**	**+ 20 g Natr. nucl.**
o. B.	1,7 (11½ a.m.)	—	—	20,53	149,5	1068,9	3034,3	2976,0	12,80	—
o. B.	1,5	—	—	20,14	150,3	1085,7	3098,3	2959,2	11,00	—
o. B.	—	—	—	18,22	148,7	1114,5	3138,3	2956,8	11,55	—
—	**1,6**	—	**0,075**	**20,53**	**149,5**	**1068,9**	**3034,3**	**2976,0**	**12,80**	**+ 100 g Traubenzucker.**
Gesamtausscheidung nach 7 Std. beendet = 0,44 g Sacch.	—	—	—	**18,22**	**148,7**	**1119,5**	**3138,3**	**2956,8**	**11,55**	**+ 200 g Traubenzucker.**

Bei Kalkbelastungen tritt beim Gesunden, wie Tabelle 15 lehrt, sowohl bei Zufuhr von Calcium lacticum und äquivalenter Menge von P_2O_5 als auch von Calcium chloratum eine prompte Steigerung sowohl an CaO als auch an P_2O_5 ein.

Tabelle 15.

Datum	CaO	P_2O_5	Urin		Extrazugaben
			Menge	Gew.	
4. 2. 1918	0,139	1,96	2085	1014	—
5. 2.	0,215	1,57	1950	1016	—
6. 2.	0,197	2,56	1840	1015	—
7. 2.	**0,3582**	**2,35**	**1450**	**1015**	**+ 2 g Calc. chlorat.**
8. 2.	0,3154	3,038	1230	1021	do.
9. 2.	0,2943	2,376	1980	1014	do.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse beim Nephritiker.

Fall 1. Frau Marie W., 41 jährige Patientin. In der Familienanamnese keine Besonderheiten, war selbst stets gesund, 4 normale Geburten, gesunde Kinder. Bemerkte im November 1916 ein allmähliches Anschwellen der Beine, ohne vorher krank gewesen zu sein. Der Arzt fand Eiweiss im Harn.

Status: Mittelgrosse Frau, mässig guter Ernährungszustand, starke Blässe des Gesichts und der sichtbaren Schleimhäute. Starke Schwellung im Gesicht, besonders an den Augenlidern, der Beine und deutlich nachweisbarer Aszites. An Herz und Lunge keine pathologischen Befunde. Leber und Milz nicht palpabel. Gelegentlich treten Durchfälle auf. Nervensystem o. B.

Im Urin Albumen in wechselnden Mengen, zwischen 12 und 20 pM., tägliche Harnmengen um 400 ccm herum. Im Sediment fanden sich rote Blutkörperchen in spärlicher Zahl, reichlich hyaline und granulierte Zylinder. Blutdruck 125 mm Hg. Deutliche Eindickung des Blutes (25,5 pCt. Trockensubstanz). Rest-N-Gehalt im Blute = 42 mg in 100 ccm Serien.

Augenhintergrund beiderseits ohne Besonderheiten.

In der Oedemflüssigkeit waren enthalten:

Spez. Gew.	Rest-N	NaCl	Harns.	Dextr.	NH_3	P_2O_5	CaO	MgO
1010	56,0 mg	0,714 g	6,8 mg	0,147 g	0,0102 g	0,016 g	0,022 g	0,066 g

In der Lumbalflüssigkeit:

Spez. Gew.	Rest-N	NaCl	Harns.	Dextr.	NH_3	P_2O_5	CaO	MgO
1005	41,1 mg	0,0842 g	—	0,116 g	0,0 g	—	—	—

Im Blute:

Rest-N	NaCl	Harns.	Dextr.	NH_3	P_2O_5	CaO	MgO
30,8 mg	0,702 pCt.	2,5 mg	0,1005 g	—	—	—	—

In funktioneller Beziehung handelt es sich um Nieren, die bei gutem Konzentrationsvermögen eine sehr stark herabgesetzte Wasserausscheidungsfähigkeit besitzen, was bei der bestehenden Oedemtendenz verständlich ist. Von den am 23. 10. zugeführten 10 g Kochsalz wird im Harn nichts ausgeschieden, weil offenbar nichts davon bis an die Nierenschwelle gelangt, sondern extrarenal zurückgehalten wird. Die Konzentrationsfähigkeit für Kochsalz ist im übrigen, wie aus der Tabelle 16 zu ersehen ist, eine durchaus genügende. Ebenso mangelhaft reagiert auch die Niere auf die Belastung mit Harnstoff am 8. 9., was an sich dem Bilde der Nephrose nicht eigentlich entspricht, um die es sich indes doch zweifellos handelt.

Wie verhält sich nun die Ausscheidung der Erdalkalien und der Phosphorsäure?

Um gleichmässige Versuchsbedingungen zu schaffen, war die Patientin, ebenso wie die unten zu beschreibenden, die ganze Versuchszeit über auf die gleiche kalkarme Standarddiät gesetzt, mit Ausnahme der in der Tabelle verzeichneten Perioden mit veränderter Ernährung.

In der ersten und zweiten Periode, bis etwa zum 6. 9. 1917, finden wir im Harn bei gemischter Ernährung zwar annähernd normale P_2O_5-Mengen, bis zu 2,0 g in 24 Stunden, ebenso auch normale Mengen von MgO, daneben aber eine ausserordentlich starke Reduktion der CaO-Werte. Es handelt sich hier um ein reines Unvermögen der Niere zur Bewältigung des CaO. Das oben angegebene physiologische Verhältnis von 1 : 6 bis 1 : 10 ist mithin in unregelmässiger Weise auf 1 : 17 bis 1 : 41 und zwar zu-

ungunsten der CaO-Ausscheidung verändert, während das Verhältnis von P_2O_5 : MgO der Norm entspricht.

In der dritten, vierten und fünften Periode bis zum 17. 10. bleiben die CaO-Werte auf demselben erstaunlich niedrigen Niveau (bis zu 0,02 g pro die), aber auch die P_2O_5-Werte sind erheblich geringer geworden (bis 0,3 g), und auch die MgO-Zahlen sind im allgemeinen gesunken.

Das Verhältnis von CaO : P_2O_5 hat sich ein wenig der Norm genähert, es schwankt zwischen 1 : 6 und 1 : 25. Das Verhältnis von MgO : P_2O_5 etwa zwischen 1 : 2 und 1 : 9. Die Grenze nach unten hat sich gegenüber der Norm gesenkt, was auf das Heruntergehen der MgO-Werte deutet.

In der nächsten Periode, etwa bis zum 13. 2., bleibt die CaO-Ausscheidung auf derselben niedrigen Stufe. Das Gleiche gilt auch von der P_2O_5-Ausscheidung. Das Verhältnis von CaO : P_2O_5 hat sich, wie in den vorigen Perioden, allerdings mehr der Norm genähert, wenn es auch in Form sprunghafter Bewegungen wechselt. So finden sich Beziehungen von 1 : 12 neben solchen von 1 : 24.

Es ist somit eine Dissoziation in dem Bindungsverhältnis eingetreten, in welchem sich die Niere normalerweise der Ausscheidung des Kalziums und der Phosphorsäure entledigt. Ein Zahlenverhältnis, das sich der Norm nähert, ist hier in Wirklichkeit der Ausdruck stärkster Niereninsuffizienz, insofern, als dann die absolute Kalk- wie die absolute Phosphorausscheidung daniederliegen.

Nun ist in dieser Periode allerdings die MgO-Ausscheidung wieder erheblich grösser geworden. Das Verhältnis zur P_2O_5 liegt wegen der gleichzeitig daniederliegenden P_2O_5-Ausscheidung jenseits der unteren Grenze.

Zweifellos hat sich der Funktionszustand der Niere gegenüber den vorigen Perioden gebessert. Als Ausdruck dafür ist neben gehobener MgO-Ausscheidung auch die wesentlich bessere Diurese und das Zurückgehen der Eiweissmenge im Harn zu betrachten. Diese Besserung ist auf die in diese Perioden fallende langdauernde Schonung der Niere zu beziehen, die, wie oben auseinandergesetzt, in Form von fast ausschliesslicher Ernährung mittels Malzsuppe geschah.

Dem Einflusse dieser Schonungstherapie ist es jedenfalls zuzuschreiben, dass in den nächsten Perioden, bis zum 30. 2., auch die Kalkausscheidung in die Höhe geht, als die Kranke wieder auf gemischte Ernährung gesetzt wird.

Allerdings bleibt die P_2O_5-Ausscheinung noch immer sehr niedrig, und auch die MgO-Ausscheidung erhebt sich noch nicht über die vorher genannte, an der unteren Grenze der Norm liegende Höhe.

1.

Frau W., Arbeitersfrau, 42 Ja

Datum 1917	NaCl g	NaCl pCt.	N g	N pCt.	NH_3 g	P_2O_5 g	(Wörner-Hopkins) Harnsäure mg	CaO g	MgO g	Menge	Spez. Gew.	Albu pM
26. 9.	8,71	1,088	10,84	1,355	0,886	1,392	557,7	0,0872	0,195	800	1023	9
27. 9.	4,47	0,784	5,64	1,025	0,757	1,567	142,1	0,0604	0,195	570	1024	11
28. 9.	5,42	1,041	5,66	1,089	0,636	2,049	125,2	0,0530	0,167	520	1024	20
29. 9.	3,35	0,644	6,26	1,204	0,583	1,898	131,1	0,0515	0,171	520	1025	14
30. 9.	2,72	0,527	6,57	1,185	0,623	1,893	166,2	0,0530	0,158	555	1025	18
1. 10.	2,10?	0,433	6,82?	0,578	0,578	2,065	288,0	0,0700	0,161	500?	1024	6
2. 10.	1,14?	0,339	2,78	0,832	0,399	1,179	?	0,0352	0,105	335?	1025	8
3. 10.	3,45	0,515	10,30	1,537	0,615	1,642	225,1	0,0710	0,217	670	1022	8
4. 10.	4,51	0,644	10,17	1,453	0,571	1,211	198,0	0,0728	0,261	700	1022	6
5. 10.	4,05	0,742	8,07	1,481	0,556	1,090	212,1	0,0605	0,163	545	1025	8
6. 10.	5,27	0,878	6,44	1,073	0,673	1,014	198,2	0,0366	0,196	600	1023	8
7. 10.	4,03	0,866	6,13	1,378	0,569	0,977	178,4	0,0419	0,130	465	1025	12
8. 10.	4,64	0,748	6,26	1,529	0,632	0,911	203,1	0,0564	0,191	620	1020	4
9. 10.	2,69	0,655	6,25	1,523	0,460	0,750	159,6	0,0308	0,088	410	1022	6
10. 10.	6,46	0,936	12,04	1,744	0,587	0,545	258,9	0,0574	0,155	690	1022	2
11. 10.	6,03	1,076	6,88	1,229	0,514	0,314	327,7	0,0576	0,159	560	1023	4
12. 10.	4,06	1,112	4,95	1,357	0,409	0,343	231,1	0,0335	0,073	365	1026	6
13. 10.	5,85	1,135	4,83	0,938	0,403	0,481	250,9	0,0433	0,124	515	1020	5
14. 10.	5,97	0,995	4,72	0,787	0,489	0,402	250,3	0,0480	0,138	600	1016	5
15. 10.	4,04	1,123	3,49	0,972	0,428	0,356	65,0	0,0346	0,097	360	1022	14
16. 10.	3,65	1,123	3,45	1,061	0,431	0,546	131,1	0,0293	0,088	325	1025	28
17. 10.	5,68	1,136	4,47	0,893	0,544	0,575	203,0	0,0470	0,130	500	1022	8
18. 10.	7,77	0,971	4,91	0,613	0,489	0,720	239,8	0,0616	0,176	800	1016	3
19. 10.	6,29	1,048	5,08	0,907	0,419	0,732	323,0	0,0342	0,147	560	1021	3
20. 10.	6,65	0,831	5,65	0,706	0,489	0,728	219,5	0,0712	0,154	800	1015	2,4
21. 10.	3,83	0,913	4,34	1,033	0,557	0,718	114,1	0,0445	0,089	420	1024	10
22. 10.	4,98	0,889	4,89	0,874	0,571	1,019	238,3	0,0739	0,215	560	1020	8
23. 10.	4,76	1,147	3,84	0,924	0,339	0,768	177,8	0,0436	0,166	415	1028	18
24. 10.	4,36	1,147	3,67	0,966	0,478	0,456	234,1	0,0296	0,115	380	1029	16
25. 10.	4,54	1,135	3,98	0,994	0,449	0,384	225,1	0,0396	0,095	400	1026	14
26. 10.	3,78	1,147	3,29	0,999	0,370	0,521	—	0,0349	0,081	330	1025	4
27. 10.	4,01	1,147	3,97	1,134	0,440	0,826	176,4	0,0504	0,093	350	1015	6
28. 10.	6,49	0,772	4,78	0,568	0,371	0,789	352,8	0,0857	0,188	840	1013	1,8
29. 10.	6,25	0,596	4,63	0,442	0,427	0,774	237,5	0,0827	0,193	1047	1010	2
30. 10.	5,87	0,889	3,81	0,560	0,404	0,845	272,7	0,0568	0,147	660	1015	1,2
31. 10.	4,46	0,655	3,08	0,454	0,324	0,789	232,3	0,0360	0,111	680	1012	2,5
1. 11.	3,74	0,749	3,08	0,616	0,340	0,695	245,0	0,0490	0,116	500	1015	2,5

belle 16.

Diagnose: Nephrose.

Fäzes			Menge in g		Zufuhr						Extrazugaben
N	CaO	MgO	Gesamt-	Trocken-	Eiweiss-N	Fett	Kohle-hydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
—	—	—	—	—	7,578	65,22	194,47	1652,1	1010,06	5,996	—
—	—	—	—	—	7,592	64,82	192,47	1652,1	1650,2	5,996	—
—	—	—	—	—	7,592	64,82	192,47	1652,1	1650,2	5,996	—
8,085 g in 3 Tagen =2,695 g pro die.	6,663 g in 3 Tagen =2,221 g pro die.	1,612 g in 3 Tagen =0,537 g pro die.	251 301 1141 138 635	197	7,592	64,82	192,47	1652,1	1650,2	5,996	—
					7,591	64,82	192,47	1652,1	1650,2	5,996	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
4,010 g in 5 Tagen =0,802 g pro die.	5,06 g in 5 Tagen =1,012 g pro die.	2,345 g in 5 Tagen =0,469 g pro die.	69 169 319 225 600	102	7,91	51,20	198,5	1536,9	1617,3	4,95	—
					3,54	13,9	72,1	524,0	480,9	0,017	—
					3,54	13,9	72,1	524,0	408,9	0,017	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					Sofort ausgebrochen!						
6,172 g in 4,5 Tagen = 1,37 g pro die.	10,76 g in 4,5 Tagen = 2,99 g pro die.	1,376 g in 4,5 Tagen =0,503 g pro die.	1017 1078 269 201 65 255 91	163	7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	+ 20 g Harnstoff.
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	+ 2 g Diuretin.
5,510 g in 2,5 Tagen =1,836 g pro die.	5,967 g in 2,5 Tagen =2,426 g pro die.	1,193 g in 2,5 Tagen =0,477 g pro die.	194 159 145	135	7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	do.
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
7,50 g in 4 Tagen =1,875 g pro die.	8,613 g in 4 Tagen =2,153 g pro die.	1,390 g in 4 Tagen =0,348 g pro die.	405 56 264 179 602 631 364	165	7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	+ 3 × 1 Essl. Digital.
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	do.
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
4,54 g in 4,5 Tagen =1,008 g pro die.	4,807 g in 4,5 Tagen =1,068 g pro die.	2,253 g in 4,5 Tagen =0,501 g pro d e.	245 80 149 155 81	95	7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					3,54	13,9	72,1	524,0	480,9	0,017	$^1/_2$ Liter Milch.
					3,54	13,9	72,1	524,0	480,9	0,017	do.
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
6,028 g in 3,5 Tagen =1,722 g pro die.	8,899 g in 3,5 Tagen =2,542 g pro die.	1,011 g in 3,5 Tagen =0,288 g pro die.	281 338 213 345	155	7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	+ 10 g Salz.
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
					7,91	51,60	186,01	1536,9	1617,3	4,95	—
3,079 g in 4 Tagen =0,769 g pro die.	2,84 g in 4 Tagen = 0,71 g pro die.	0,720 g in 4 Tagen =0,180 g pro die.	67 156 144 291 151	62	1,69	8,91	13,86	304,3	1000,0	—	1 Liter Malzsuppe.
					1,69	8,91	13,86	304,4	1000,0	—	do.
					0,976	0,4	51,1	239,0	540,5	0,017	$^1/_2$ Liter Malzsuppe.
					0,976	0,4	51,1	239,9	540,4	0,017	do.
2,138 g in 3 Tagen =0,512 g pro die.	2,631 g in 3 Tagen = 0,887 g pro die.	0,395 g in 3 Tagen =0,132 g pro die.	104 185 75 82	52	0,976	0,4	51,1	239,0	540,4	0,017	do.
					0,976	0,4	51,1	239,0	540,4	0,017	do.
					0,998	16,64	51,2	391,2	1193,1	0,417	$^3/_4$ Liter Malzsuppe.

Datum	NaCl		N		NH_3	P_2O_5	(Wörner-Hopkins) Harnsäure	CaO	MgO	Menge	Spez. Gew.	Albumen
1917	g	pCt.	g	pCt.	g	g	mg	g	g			pM.
2. 11.	5,09	0,515	3,52	0,356	0,337	0,624	24,12	0,087	0,179	990	1009	1,2
3. 11.	4,41	0,679	3,24	0,498	0,565	0,501	169,3	0,0514	0,138	650	1013	2,5
4. 11.	3,84	0,573	3,15	0,470	0,410	0,603	253,3	0,0536	0,151	670	1012	2,5
5. 11.	4,91	0,491	3,36	0,336	0,306	0,580	252,0	0,097	0,186	1000	1009	1,5
6. 11.	3,50	0,398	3,15	0,358	0,149	0,519	253,8	0,0642	0,238	880	1009	1,6
7. 11.	3,59	0,854	2,92	0,694	0,314	0,487	290,8	0,0487	0,183	420	1019	1,2
8. 11.	4,56	1,100	3,24	0,783	0,310	0,452	263,8	0,0498	0,153	415	1023	4,0
9. 11.	6.93	0,924	4,73	0,630	0,485	0,450	96,6	0,0638	0,227	750	1015	1,6
10. 11.	7,29	0,725	4,47	0,442	0,478	0,221	183,8	0,0724	0,117	1005	1012	1,4
11. 11.	5,77	0,549	3,97	0,378	0,428	0,362	73,5	0,0814	0,167	1050	1010	1,0
12. 11.	5,06	0,549	3.58	0,389	0,282	0,363	195,8	0,0869	0.124	920	1010	1,0
13. 11.	6,47	0,761	3,29	0,369	0,363	0,713	242,7	0,0911	0,163	890	1010	1,5
14. 11.	7,72	0,515	3,78	0,252	0,153	0,602	457,8	0,1320	0,158	1500	1010	0,6
15. 11.	9,55	0,831	3,61	0,314	0,313	0,529	380,0	0,0879	0,210	1150	1013	0,8
16. 11.	10,82	0,796	4,79	0,383	0,416	0,462	278,0	0,1224	0,244	1360	1011	1,8
17. 11.	8,12	0,878	4,43	0,479	0,408	0,278	298,0	0,0999	0.161	925	1014	5,0
18. 11.	7,14	0,714	5,19	0,490	0,432	0,382	213,7	0,1166	0,186	1060	1013	5,0
19. 11.	8,71	0,714	4,85	0,398	0,456	0,366	202,3	0,1051	0,151	1220	1010	2,0
20. 11.	10,18	0,878	5,46	0,470	0,631	0,534	259,5	0,1468	0,165	1160	1011	5,0
21. 11.	8,80	0,772	5,62	0,493	0,426	0,388	233,0	0,1687	0,0463	1140	1012	4,0
22. 11.	7,11	0,878	5,08	0,627	0,530	0,705	267,6	0,1150	0,130	810	1016	5,2
23. 11.	6,46	0,854	4,72	0,582	0,413	0,567	288,0	0,1510	0,142	810	1015	3,0
24. 11.	8,16	0,983	6,06	0,731	0,564	0,540	244,0	0,1180	0,197	830	1017	6,0
25. 11.	8,88	0,772	6,22	0,540	0,508	0,621	56,2	0,147	0,187	1150	1011	5,0
26. 11.	6,38	0,807	5,02	0,636	0,322	0,727	86,3	0,052	0,100	790	1014	2,5
27. 11.	5,21	0,948	4,56	0,829	0,224	0,281	132,4	0,161	0,065	550	1018	2,5
28. 11.	4,58	1,041	4,14	0,941	0,344	0,163	235,3	0,183	0,079	440	1022	4,5
29. 11.	4,09	1,135	3,56	0,988	0,282	0,266	156,6	0,156	0,088	360	1024	5,5
30. 11.	4,70	0,784	3,99	0,680	0,306	0,558	241,9	0,173	0,109	600	1015	2,5
1. 12.	10,50	0,644	6,16	0,378	0,378	0,736	242,0	0,186	0,230	1630	1012	2,5
2. 12.	7,97	0,667	5,78	0,490	0,441	0,850	310,6	0,179	0,196	1180	1012	3,0
3. 12.	6,27	0,667	5,34	0,569	0,511	1,175	276,3	0,106	0,116	940	1014	3,0
4. 12.	7,92	0,714	5,69	0,512	0,377	1,132	195,8	0,116	0,118	1110	1013	3,0
5. 12.	8,14	0,562	6,35	0,437	0,937	1,218	138,0	0,128	0,160	1450	1011	3,0
6. 12.	6,82	0,644	5,43	0,512	0,433	1,463	190,0	0,102	0,158	1066	1013	2,5
7. 12.	6,27	0,737	5,28	0,622	0,520	1,284	166,6	0,122	0,077	850	1014	1,5
8. 12.	8,90	0,667	6,47	0,484	0,681	1,469	299,0	0,120	0,151	1335	1010	2,0
9. 12.	8,42	0,714	5,95	0,504	0,522	1,664	304,0	0,110	0,209	1180	1014	3,0
10. 12.	4,23	0,503	4,85	0,577	0,343	1,880	148,2	0,093	0,221	840	1016	4,0
11. 12.	6,52	0,679	4,95	0,515	0,559	1,565	96,8	0.095	0,152	960	1015	5,0
12. 12.	8,21	0,632	5.24	0,403	0,309	1,846	295,4	0,096	0,320	1300	1014	4,0

Fäzes			Menge in g		Zufuhr						Extrazugaben
N	CaO	MgO	Gesamt-	Trocken-	Eiweiss-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
2,944 g in 4 Tagen = 0,736 g pro die.	**2,882 g in 4 Tagen = 0,721 g pro die.**	**0,740 g in 4 Tagen = 0,185 g pro die.**	125	71	0,998	16,64	51,2	391,2	793,1	0,417	**3/4 Liter Malzsuppe.**
			160		0,998	16,64	51,2	391,2	1043,1	0,417	**1 Liter Malzsuppe.**
			171		0,998	16,64	51,2	391,2	1043,1	0,417	do.
			29		0,998	16,64	51,2	391,2	1293,1	0,417	**3/4 Liter Malzsuppe.**
3,63 g in 4 Tagen = 0,907 g pro die.	4,681 g in 4 Tagen = 1,170 g pro die.	0,999 g in 4 Tagen = 0,249 g pro die.	164	100	0,998	16,64	51,2	391,2	1293,1	0,417	do.
			125		5,62	41,54	181,7	1255,2	846,4	3,49	—
			103, 93		5,62	41,54	181,7	1255,2	846,4	3,49	—
			230		6,26	46,04	172,2	1338,1	1346,4	3,49	—
2,791 g in 5 Tagen = 0,558 g pro die.	**3,473 g in 5 Tagen = 0,695 g pro die.**	**0,892 g in 5 Tagen = 0,178 g pro die.**	92	80	6,26	46,04	172,2	1338,1	1346,4	3,49	—
			90		1,85	27,94	151,9	676,2	1197,3	1,59	**1/2 Liter Malzsuppe.**
			179		1,85	27,94	92,8	676,2	1197,3	1,59	do.
			49		1,85	27,94	92,8	676,2	1197,3	1,59	do.
			55		1,79	25,69	89,8	634,7	1197,3	1,59	do.
3,746 g in 4 Tagen = 0,937 g pro die.	4,820 g in 4 Tagen = 1,205 g pro die.	1,034 g in 4 Tagen = 0,259 g pro die.	204	100	5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			89		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			233		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			65		5,29	48,89	185,0	1363,7	1379,3	4,59	—
4,394 g in 4 Tagen = 1,099 g pro die.	5,506 g in 4 Tagen = 1,376 g pro die.	0,514 g in 4 Tagen = 0,129 g pro die.	62	111	5,29	48,89	185,0	1363,7	1629,3	4,59	—
			191		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			139		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			420		5,29	48,89	185,0	1363,7	1379,3	4,59	—
3,883 g in 4 Tagen = 0,971 g pro die.	5,377 g in 4 Tagen = 1,344 g pro die.	0,685 g in 4 Tagen = 0,171 g pro die.	294	95	5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			161		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			120		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
			34		5,15	51,14	188,0	1415,2	1379,3	4,59	—
2,362 g in 4 Tagen = 0,590 g pro die.	8,288 g in 4 Tagen = 2,072 g pro die.	0,579 g in 4 Tagen = 0,145 g pro die.	230	86	3,25	28,52	69,68	729,2	430,7	0,417	—
			127		3,38	35,15	93,99	664,3	194,2	1,41	—
			122		4,77	42,44	105,33	847,3	83,2	1,42	—
			25		2,69	33,67	65,11	771,6	335,2	0,617	—
3,768 g in 4 Tagen = 0,942 g pro die.	**9,412 g in 4 Tagen = 2,353 g pro die.**	**1,516 g in 4 Tagen = 0,379 g pro die.**	60	130	5,27	54,44	132,4	1240,2	2523,2	2,29	**+ 60 Tr. Acid. phosph. + 2 g Calc. lact.**
			20		5,27	54,44	132,4	1240,2	2523,2	2,29	**+ 60 Tr. Acid. phosph.**
			105		5,27	54,44	132,4	1240,2	2523,2	2,29	do.
			134		5,27	54,44	132,4	1240,2	2523,2	2,29	**+ 60 Tr. Acid. phosph. + 6 g Calc. lact.**
3,103 g in 4 Tagen = 0,758 g pro die.	**3,765 g in 4 Tagen = 0,941 g pro die.**	**0,858 g in 4 Tagen = 0,215 g pro die.**	42	75	5,31	52,19	130,4	2423,2	2423,2	2,39	**+ 180 Tr. Acid. phosph. + 6 g Calc. lact.**
			22		5,31	52,19	130,4	1198,7	2423,2	2,39	**+ 180 Tr. Acid. phosph. = 1,7 g P_2O_5 + 6 g Calc. lact.**
			119		5,31	52,19	130,4	1198,7	2423,2	2,39	**+ 180 Tr. Acid. phosph. = 1,7 g P_2O_5.**
			176		5,31	53,14	130,4	1198,7	2423,2	2,39	**+ 8 1/2 g Natr. phosph. = 1,7 g P_2O_5.**
4,446 g in 4 Tagen = 1,112 g pro die.	**6,508 g in 4 Tagen = 1,627 g pro die.**	**1,945 g in 4 Tagen = 0,486 g pro die.**	243	137	4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	do.
			72		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	do.
			10		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	do.
			40		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	**(CaO im Blut = 3,5 mg.) + 8 1/2 g Natr. phosph. = 1,7 g P_2O_5.**

Datum	NaCl		N		NH_3	P_2O_5	(Wörner-Hopkins) Harnsäure	CaO	MgO	Menge	Spez. Gew.	Albumen
1917	g	pCt.	g	pCt.	g	g	mg	g	g			pM.
13. 11.	4,78	0,503	3,56	0,375	0,291	1,587	258,0	—	—	950	1016	5,5
14. 11.	4,87	0,468	5,62	0,540	0,389	0,759	177,7	—	—	1040	1015	5,0
15. 11.	9,26	0,866	5,78	0,540	0,473	0,332	281,6	—	—	1070	1017	6,0
16. 11.	10,80	0,831	6,44	0,496	0,442	0,780	429,5	—	—	1300	1013	5,0
17. 11.	9,06	0,924	4,56	0,465	0,533	0,931	255,2	—	—	980	1015	5,0
18. 11.	9,91	0,819	5,22	0,431	0,617	1,936	131,9	0,171	0,186	1210	1013	6,0
19. 11.	9,69	0,842	3,41	0,297	0,587	1,840	177,1	0,135	0,174	1150	1014	7,0
20. 11.	8,99	0,725	5,80	0,468	0,897	0,980	198,6	0,233	0,0909	1240	1011	6,0
11. 11.	11,20	0,737	6,30	0,414	0,362	0,912	100,4	0,0395	0,0735	1520	1011	5,0

Die folgenden Perioden, bis zum 21. 12., dienen der Nierenbelastung mittels unlöslicher und löslicher Kalziumsalze. Es werden vom 1. 12. bis 4. 12. täglich 2 g Calcium lacticum, von da weiter bis zum 8. 12. täglich 6 g Calcium lacticum per os zugeführt unter gleichzeitiger Darreichung äquivalenter Mengen von P_2O_5 aus oben erwähnten Gründen. Diese Belastung ist auf die CaO-Ausscheidung durch den Harn ohne jeden Einfluss, obgleich, wie die im Blute vorhandene Kalkanreicherung lehrt, eine Resorption vor sich gegangen ist. Die Kurve der Tagesausscheidung bewegt sich ohne die geringste Steigerung weiter, im Gegensatz zum Gesunden, der, wie oben erwähnt, in diesem Falle mit einer erheblichen Steigerung seiner CaO-Ausscheidung im Harn reagierte. Die folgende Kurve gibt vergleichsweise die Verhältnisse bei dem vorliegenden Fall gegenüber der gesunden Kontrollperson wieder.

Kurve 3.

Die P_2O_5-Ausscheidung im Harn nimmt unter dem Einflusse der Phosphorsäurebelastung etwas zu, bis zu 1,4 g pro die, und mit ihr auch, jedenfalls an sie gebunden, die Werte für das MgO. Genau wie in der ersten Periode tritt auch hier die ausschliessliche Unfähigkeit der Niere zur Kalkausscheidung zutage.

Fäzes			Menge in g		Zufuhr						Extrazugaben
N	CaO	MgO	Gesamt-	Trocken-	Eiweiss-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
…96 g in … Tagen =…,959 g …o die.	24,18 g in 5 Tagen = 4,838 g pro die.	2,356 g in 5 Tagen = 0,471 g pro die.	18	173	4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	+ 8½ g Natr. phosphat. = 1,7 g P_2O_5.
			209		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	—
			125		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	—
			264		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	—
			119		4,49	53,14	131,0	1191,7	2423,2	2,29	—
…276 g in …Tagen =…,644 g … die.	7,11 g in 4 Tagen = 1,778 g pro die.	1,204 g in 4 Tagen = 0,301 g pro die.	56	88	4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	+ 2 g Calc. carb. = 6 g Calc. lact. = 0,8 g Ca.
			206		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	do.
			44		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	2 g Calc. chlor. = 0,72 g Ca.
			62		4,49	53,14	131,0	1198,7	2423,2	2,29	—

In den nächsten Tagen, bis zum 13. 12., erhält die Patientin Natriumphosphat in Mengen, die den an den vorhergehenden Tagen verabreichten entsprechen, in der Erwartung, dass die P_2O_5-Ausscheidung als Alkaliphosphat leichter von der Niere bewältigt würde. In der Tat geht die P_2O_5-Kurve, wenn auch nur ein wenig, in die Höhe bis 1,8 g. Obgleich sich in derselben Zeit über der Nierenschwelle erhebliche Kalkmengen im Blute angereichert haben (35 mg in 100 ccm), werden trotz bester Bindungsmöglichkeiten sogar noch geringere CaO-Mengen als vorher ausgeschieden, und das Plus an P_2O_5 im Harn wird durch ein beträchtliches Plus an MgO gesättigt (bis 0,32 g Mg). Wieder ein Beweis für die spezifische Unfähigkeit der Niere zur Kalkelimination.

Nur an einem Tage geht unter dem Einflusse von Belastung mit dem löslichen Kalziumchlorat (20. 12.) auch die Kalkausscheidung im Harn in die Höhe, wobei dann allerdings gleichzeitig die Mg-Ausscheidung stark zurückgeht. Dem Maximum an Arbeit folgt am folgenden Tage trotz gleichbleibender Belastung, wie ich glaube aus Gründen der Ermüdung des Organs und des funktionellen Ausgleichs, ein jäher Absturz auf 0,01 g CaO. Was das Verhältnis der Kalk- und Phosphorsäureausscheidung anbelangt, so ist neben dem bereits oben Gesagten vielfach ein umgekehrt proportionaler Turnus der Ausscheidung festzustellen in dem Sinne, dass bei Zunahme der Kalkwerte die der Phosphorsäure zurückgehen und umgekehrt, so z. B. in der Zeit zwischen dem 2. und 11. 12. Auf diesen Umstand wird unten zurückzukommen sein.

Entsprechend den auffallend geringen Werten des Harnkalkes liegen die Werte für den Kotkalk, besonders in Anbetracht der sehr kalkarmen Ernährung (etwa 2,0 g CaO täglich), hoch. Sie schwanken zwischen 1 g und 2,4 g pro die und betrugen in einer Periode sogar 4,8 g täglich. Die vorhandene Nierensperre verursacht wohl eine entsprechend vermehrte Ausscheidung in den Darm.

An den Malzsuppentagen sind die CaO-Mengen in den Fäzes wesentlich geringer (siehe Tabelle 16), da mit der Nahrung nur sehr wenig CaO zugeführt wird. Trotzdem bleibt die Ausscheidung durch den Harn die gleiche wie an den vorhergehenden Tagen. Eine Retention von CaO findet somit sicherlich nicht statt.

Die MgO-Werte der Fäzes liegen, umgekehrt wie im Harn, beträchtlich niedriger als die bei CaO. Sie schwanken etwa zwischen 0,2 und 0,5 g pro die, betragen also im Durchschnitt nur etwa den zehnten Teil der Kotkalkmengen. Dieses Verhalten ist indes in Anbetracht der normalen Durchlässigkeit der Niere für Magnesium verständlich.

Fall 2. Auguste P., 63 Jahre alt. Familienanamnese o. B. Selbst früher immer gesund gewesen, bemerkte im November 1917, dass das Sehvermögen, besonders des rechten Auges, nachliess und bis auf einen Lichtschein allmählich verschwand. Objektiv finden sich an beiden Augen neuroretinitische Herde in der Gegend der Makula, sowie eine ausgesprochene Papillitis beiderseits mit Uebergang in Atrophie. Am Herzen geringe Hypertrophie des linken Ventrikels, Puls gespannt. Blutdruck 210 mm Hg. Ausgesprochene Akzentuation des 2. Aortentones. An den übrigen Organen keine Besonderheiten.

Im Urin Albumen in Spuren, im Sediment einige weisse Blutkörperchen. Wassermann'sche Reaktion negativ.

Tabelle 17.

Frau P., Arbeiterin, 60 Jahre. Diagnose: Blande Nierensklerose.

Datum 1918	NaCl g	NaCl pCt.	N g	N pCt.	P_2O_5	CaO	Urin Menge	Urin Gew.	Zufuhr Eiweiss N	Zufuhr Fett	Zufuhr Kohlehydr.	Zufuhr Kalorien	Zufuhr Wasser	Zufuhr Kochsalz	Extrazugab[e]
10. 1.	—	—	—	—	1,507	0,1144	930	1017	5,03	58,91	218,8	1667,6	1564,8	3,93	—
11. 1.	—	—	—	—	0,944	0,0945	906	1017	5,03	58,91	218,8	1667,6	1564,8	3,93	—
12. 1.	—	—	—	—	1,188	0,0903	950	1016	5,03	58,91	218,8	1667,6	1564,8	3,93	—
13. 1.	—	—	—	—	1,714	0,1234	1020	1017	3,95	54,41	212,8	1957,9	1564,8	3,93	+ 6 g Calc. la[ct.] + 180 g Tr. P[...]
14. 1.	—	—	—	—	1,781	0,1314	1060	1015	3 95	54,41	212,8	1957,9	1564,8	3,93	do.
15. 1.	—	—	—	—	2,351	0,1264	1170	1015	3,95	54,41	212,8	1957,9	1564,8	3,63	do.
16. 1.	—	—	—	—	2,465	0,1299	1340	1014	4,86	52,16	209,8	1543,2	1564,8	3,93	do.
17. 1.	—	—	—	—	2,258	0,1245	830	1020	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	+ 8½ g Natri[um] phosphat.
18. 1.	—	—	—	—	2,190	0,0868	730	1024	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	do.
19. 1.	11,37	0,948	6,92	0,577	2,688	0,1176	1200	1017	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	do.
20. 1.	7,62	0,725	2,56	0,244	2,604	0,1502	1050	1018	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
21. 1.	9,47	1,05	10,89	0,806	2,162	0,1582	920	1020	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
22. 1.	12,79	0,901	11,01	0,644	1,718	0,1392	1420	1015	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
23. 1.	12,95	0,959	7,86	0,582	1,431	0,2174	1350	1013	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
24. 1.	19,81	1,157	9,00	0,526	2,137	0,2284	1710	1014	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	+ 12 g Koch[salz]
25. 1.	15,82	1,147	7,96	0,572	1,607	0,2622	1380	1015	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
26. 1.	8,86	0,784	2,31	0,204	1,932	0,1819	1130	1015	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
27. 1.	14,23	0,749	6,58	0,734	3,572	0,1217	1170	1018	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
28. 1.	12,63	0,995	15,29	1,204	2,007	0,1689	1270	1021	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	+ 20 g Harn[stoff]
29. 1.	10,36	1,076	10,08	1,056	1,699	0,1162	960	1022	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
30. 1.	12,47	0,866	8,99	0,624	2,102	0,2002	1440	1016	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
31. 1.	—	—	—	—	2,256	0,1955	940	1024	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	—
1. 2.	—	—	—	—	3,867	0,2282	1010	1022	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	+ 3 g Calciu[m] chloratum
2. 2.	—	—	—	—	1,931	0,2128	1650	1015	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	do.
3. 2.	—	—	—	—	2,191	0,2343	1090	1020	6,53	56,66	215,8	1626,2	1564,8	3,93	do.

In funktioneller Beziehung bieten die Nieren, sowohl was Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit wie auch was die Möglichkeit der NaCl- und N-Ausscheidung anbelangt, das Bild der völlig gesunden. Im Blute beträgt der Rest-N-Gehalt = 28 mg (Eisenfällung), der NaCl-Gehalt = 0,702 pCt., der Blutzuckergehalt = 0,093 pCt.

Diese funktionelle Intaktheit entspricht ja auch ganz dem Krankheitsbilde der blanden Nierensklerose (Volhard).

Die CaO-Ausscheidung bewegt sich im ganzen an der unteren Grenze der Norm, was auch für die Phosphorsäure gilt. Aus äusseren Gründen musste hier leider auf die Bestimmung des MgO verzichtet werden. Die Kalkbelastung vom 13. bis 16. 1. und vom 1. 2. bis 3. 2. ergibt im Harn einen Ausschlag, der allerdings geringer ist als bei der gesunden Niere. Auch hier zeigt sich eine Dissoziation in dem Bindungsverhältnis von $CaO : P_2O_5$. Es finden sich Zahlen von 1 : 27 und neben ihnen solche von 1 : 6. So sind immerhin feine Störungen auch bei der sonst funktionell kaum geschädigten Niere nach dieser Richtung hin nachweisbar.

Fall 3. Paul Sch., Techniker, 26 Jahre alt, Eltern und Geschwister gesund. Von Kinderkrankheiten nichts bekannt. War stets gesund. Venerische Infektion negiert. Wurde 1911 zum Militär eingezogen, aber nach 14 Tagen wegen Nierenkrankheit als d. u. entlassen. Damals wurde zuerst Eiweiss im Harn festgestellt. In der Folgezeit keine Beschwerden. Pat. konnte als Maurer schwer arbeiten. 1915 wieder eingezogen, kam ins Feld, wo er viel Durchnässungen ausgesetzt war, meldete sich nach einigen Monaten krank, kam ins Lazarett und bemerkte seitdem einen auffallend häufigen Urindrang mit erheblicher Vermehrung der Harnmenge. Häufig Kopfschmerzen, keine Anschwellung der Beine, kein Aszites. Kein Fieber. Im Januar 1916 mit Albumen aus dem Lazarett entlassen. Seitdem Schmerzen in der Nierengegend beim Bücken und bei schwerer Arbeit. November 1917 traten Oedeme der Augenlider und der Beine auf, auch liess die Sehfähigkeit auf dem linken Auge nach.

Befund: Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, etwas ausserhalb der Mamillarlinie. Leises systolisches Geräusch, Akzentuation des 2. Aortentones. Puls 72, regelmässig, gleichmässig, stark gespannt. Zurzeit keine Oedeme, kein Aszites.

Blutdruck: 250 mm Hg.

Augenhintergrund: Papillen beiderseits unscharf. Gefässzeichnung teilweise verschwommen. Graue und weisse Flecken auf der blassen Retina. In der Nähe der Papille kleine Blutungen beiderseits. Im Harn Albumen zwischen 2 bis 3 pM., im Sediment reichlich rote, vereinzelt weisse Blutkörperchen. Harnmenge vermehrt, zwischen 3000 bis 4000 ccm. Spez. Gewicht fixiert, um 1007. Zwangspolyurie.

Schlechte N-Ausscheidungsfähigkeit am Belastungstage, mässige Erhöhung des Rest-N-Gehaltes im Blute (62 mg).

Es handelt sich somit um eine Schrumpfniere, vermutlich genuiner Natur, mit allen Kardinalsymptomen, die zum Krankheitsbild gehören.

Die CaO-Ausscheidung im Harn bewegt sich an der unteren Grenze der Norm und zeichnet sich durch eine ausserordentliche Sprunghaftigkeit aus. Das letztere gibt sich auch in dem Verhältnis von $CaO : P_2O_5$ zu erkennen, das stark dissoziiert ist. Zahlen von 1 : 30 wechseln mit solchen von 1 : 88. Am Kalkbelastungstage erhebt sich allerdings die CaO-Kurve des Harns stark über das Durchschnittsniveau, ganz wie bei der

Ta-

Schn. Diagnose:

Datum	N		NaCl		NH_3	P_2O_5	CaO	MgO
	g	pCt.	g	pCt.				
6. 3. 1918	7,71	0,190	23,22	0,573	1,239	3,685	0,1230	0,104
7. 3. 1918	9,15	0,213	24,15	0,562	0,998	2,208	0,1075	0,435
8. 3. 1918	8,66	0,254	19,09	0,562	0,578	2,652	0,034	0,470
9. 3. 1918	8,18	0,241	19,49	0,573	1,56	2,006	0,0748	0,727
10. 3. 1918	9,52	0,289	18,15	0,549	0,785	1,716	0,3036	0,274
11. 3. 1918	9,06	0,274	16,60	0,503	1,009	1,617	0,2508	0,118
12. 3. 1918	9,38	0,260	19,80	0,549	0,489	2,268	0,4392	0,2151

gesunden Niere. Jedoch geht, entsprechend der hohen CaO-Ausscheidung, die Ausscheidung der Phosphorsäure in auffallender Weise zurück. Dieser Umstand, auf den schon oben aufmerksam gemacht wurde, tritt hier deutlicher zutage als bei der Nephrose. Meiner Ansicht nach ist dieses Verhalten als der Ausdruck einer Schonungstendenz von seiten der kranken Niere zu betrachten, ähnlich dem Vorgange, wie er auch bei NaCl- und und N-Ausscheidung offenbar eine Rolle spielt (siehe oben).

Ein ähnliches Verhalten bezüglich der Kalk- und Magnesiumausscheidung zeigte auch ein Fall von doppelseitiger Zystenniere, über den an anderer Stelle genauer berichtet werden wird.

Ueber paradoxe Wirkung der Diuretika.

Die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungsweise der Diuretika beziehen sich im wesentlichen auf die gesunde oder experimentell geschädigte Niere. Die Arbeiten von J. S. Weber sowie die von Hellin und Spiro (56) hatten ergeben, dass die Wirkung diuretischer Mittel auf experimentell krank gemachte Nieren sehr verschieden sei. Bald war keinerlei Wirkung zu erzielen, bald trat profuse Harnentleerung auf. Besonders war die diuretische Wirkungsweise der Digitalis Gegenstand zahlreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen, so durch F. Pfaff (57), Jonescu und O. Loewi (58), Gottlieb und Magnus (59), M. Hedinger (60) und andere. Im ganzen wurde der Angriffspunkt der Diuretika in die Niere selbst gelegt und ihre harntreibende Wirkung als Folge der auf Gefässerweiterung beruhenden besseren Durchblutung der Niere erklärt. Im Gegensatz dazu ist Volhard neuerdings geneigt, auch den Diureticis eine extrarenale Wirkung zuzuschreiben, indem er annimmt, dass durch peripher einsetzende Gefässreize die Wasseraufnahme in die Gefässe und damit die Zufuhr zu den Nieren eine gesteigerte ist.

Verhältnismässig spärlich sind genauere Untersuchungen über den Einfluss der Diuretika auf die kranke Niere des Menschen, und zwar bei den verschiedenen Phasen und Formen des Morbus Brightii.

belle 18.

Schrumpfniere.

Urin		Zufuhr						Extrazugaben
Menge	Spez. Gew.	Eiweiss-N	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	Wasser	Kochsalz	
4050	1017	8,88	47,93	327,7	2069,1	2099,6	2,11	—
4300	1017	12,90	60,73	415,3	2800,9	4304,5	4,09	—
3400	1010	12,03	60,96	365,6	2387,9	3017,4	2,75	—
3400	**1008**	**9,95**	**46,48**	**264,9**	**1743,2**	**3216,3**	**0,66**	**6 Liter Calc. chlorat.**
3300	**1008**	**18,74**	**83,82**	**447,4**	**3131,6**	**3599,9**	**3,50**	**4 Esslöffel Calc. chlorat.**
3300	**1008**	**17,19**	**80,75**	**530,2**	**3083,5**	**3105,9**	**4,43**	**5 Esslöffel Calc. chlorat.**
3600	1009	23,62	60,17	640,7	3042,5	2868,9	4,21	—

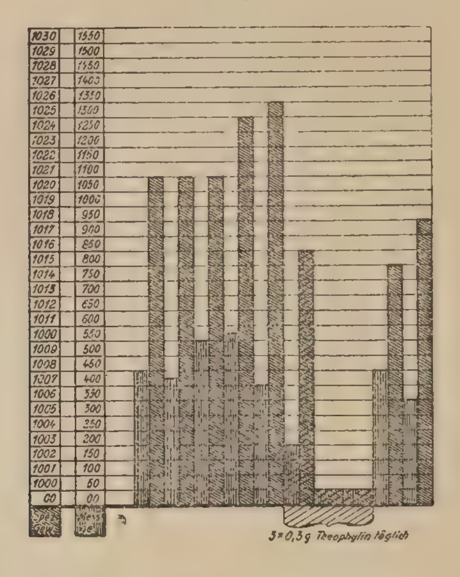
Im folgenden sei auf einige bemerkenswerte Befunde am Krankenbett hingewiesen, bei denen eine paradoxe Wirkungsweise der Diuretika zutage trat. Schon aus der zitierten Arbeit von Pfaff ist ersichtlich, dass bei Katzen und Kaninchen nach kleineren Dosen von Digitalin eine geringe Harnvermehrung auftrat, dass bei grösseren aber die Diurese vermindert wurde. Auf Grund klinischer Erfahrungen glaube ich, dass bei geschädigten Nieren, wo ja die Gefässe immer mehr oder minder lädiert sind, die Reizempfänglichkeit als solche sehr gegen die Norm verschoben ist. Folgende Beobachtung entstammt dem Fall eines 18jährigen Patienten mit typisch chronischer Nephrose, dessen Diurese sich im ganzen zwischen 1500 : 2000 ccm bewegte, mit einem spezifischen Gewicht bis 1023. Auf die Zuführung von kleinen Dosen Diuretin (3 Tage lang je 1 g) erfolgt eine starke Verminderung der Harnmenge, unter gleichzeitiger Erhöhung des spezifischen Gewichts, womit ein Heruntergehen der Kochsalz- und Stickstoffmengen verbunden ist.

Datum 1916	Menge	Spez. Gewicht	NaCl g	N g	Δ	Zulage
25. 11.	2100	1008	12,28	9,41	− 1,03	—
26. 11.	1800	1011	16,85	8.52	− 1,25	—
27. 11.	1600	1012	12,92	9,41	− 1,27	—
28. 11.	1300	1014	11,56	10,04	− 1,41	—
29. 11.	1200	1011	13,08	13,34	− 1,71	—
30. 11.	1300	1016	11,56	12,19	− 1,45	1 g Diuretin
1. 12.	800	1023	8,99	7,35	− 1,91	do.
2. 12.	700	1020	4,67	5,16	− 1,59	do.
3. 12.	700	1023	7,86	9,88	− 1,95	—
4. 12.	1000	1020	10,53	11,49	− 1,77	—
5. 12.	1300	1010	10,77	7,79	− 1,33	—

Ein noch krasseres Beispiel entspricht einem Falle schwerster Amyloidniere, bei welcher die an sich schon schlechte Diurese nach Applikation von dreimal täglich 0,3 g Theophyllin wider Erwarten ein fast voll-

ständiges Versiegen der Harnabsonderung zur Folge hatte. (Siehe folgende Kurve!)

Kurve 4.



Bei einer 40 jährigen Kranken, die an einer Nephrose litt, die erheblich gebessert war (im Harn nur noch 1/2 pM. Albumen, keine Oedeme, gute Diurese), wurden, als die Diurese wieder nachzulassen begann, kleine Dosen Diuretin an 2 Tagen verabfolgt.

Datum 1917	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	NaCl g	N g	Zulagen
26. 11.	1120	1015	9,96	6,62	—
27. 11.	990	1017	9.73	6,75	—
28. 11.	1080	1013	6,82	5,99	—
29. 11.	1340	1013	7,68	7,77	2 g Theobrom. natr. salicyl.
30. 11.	635	1024	4,98	6,85	do.
1. 12.	1000	1017	8,31	7,20	—
2. 12.	1280	1012	7,64	5,84	—
3. 12.	1240	1016	10,30	6,77	0,4 g Fol. Dig.
4. 12.	1260	1014	7,52	6,42	do.
5. 12.	1800	1010	8,84	7,66	—

Der Erfolg war der, dass am 1. Tage der Reiz ansprach (es trat eine Harnvermehrung um 300 ccm auf), während am 2. Tage ein desto erheblicherer Rückgang der Diurese unter die vorherige Durchschnittsgrenze eintrat. Die Flüssigkeitszufuhr war stets die gleiche. Während wohl bei den ersten Fällen ein völliges Versagen der Nierengefässe anzunehmen ist, muss bei dem zuletzt genannten, abheilenden an eine noch gesteigerte Ermüdbarkeit gedacht werden. Wie ein geringer Grad von Gefässschädigung überhaupt notwendig ist, um eine Wirkung diuretischer Reize zu ermöglichen, so gibt es offenbar einen Grad von Gefässläsionen, von dem an der gleiche Reiz paradoxe, den gewöhnlichen entgegengesetzte Wirkungen auslöst. Zu denken wäre auch daran, dass durch die Einwirkung des Diuretikums die Epithelschädigung der Nieren gesteigert und deren Sekretionsfähigkeit herabgesetzt würde. Im übrigen

scheint der Einfluss der verschiedenen Diuretika, insbesondere der Xanthin- und Digitalisgruppe, ein sehr verschiedener zu sein. Denn bei dem letzten Fall zum Beispiel, bei dem eine ausgesprochene Diuretinwirkung eintrat, war die gleich darauf folgende Darreichung kleinerer Mengen von Digitalis (0,4 g Fol. Digitalis) ohne jeden Erfolg. Die Niere verhielt sich der Digitalis gegenüber wie eine absolut gesunde.

Bei anderen Arten von Nierenentzündung (Schrumpfnieren und Sklerosen aller Art) habe ich paradoxe Wirkungen niemals gefunden. Sie scheinen mithin auf die hydropischen Formen beschränkt zu sein.

Zusammenfassung.

Die vorstehenden, lose aneinandergereihten Kapitel enthalten die Ergebnisse funktioneller, stoffwechselchemischer und schliesslich therapeutischer Untersuchungen aus den verschiedensten Gebieten der Nierenpathologie. Wo Schlüsse allgemeinerer Natur zu ziehen sind, wie z. B. in der so wichtigen Frage der Oedementstehung, ist dies in den betreffenden Abschnitten geschehen. Eine Wiederholung erübrigt sich. Hier seien die wesentlichsten Tatsachen kurz zusammengefasst:

1. Die gesunde Niere antwortet auf Kochsalzbelastung mit erheblichem Anstieg der NaCl-Mengen im Harn, aber nicht bei negativer NaCl-Bilanz, die auch beim Gesunden vorkommt. Im Falle der Salzausschwemmung werden die zugeführten NaCl-Mengen extrarenal zurückgehalten. Bei hydropischen Formen erfolgt nach NaCl-Belastung keine oder nur geringe Mehrausscheidung durch den Harn.

2. Es gibt zweifellos Oedeme rein renalen Ursprungs. Meist aber ist das nephrotische Oedem extrarenaler Genese. Dafür sprechen die Fälle akuter Kriegsnephritis, bei welchen die Niere, als die Oedeme gerade verschwunden waren, sofort vollkommen normale Kochsalzausscheidungsfähigkeit zeigte. Die gleiche Erscheinung trat übrigens auch bei den Fällen von Kriegsnephritis ohne Eiweiss (His) und denen von Kriegsödem (Maase-Zondek) zutage.

3. In der Oedemflüssigkeit selbst zeigt sich ein Korrespondieren ihres Rest-N-Gehaltes mit dem des Blutes, wenn auch die absoluten Werte nicht auf gleicher Höhe liegen.

Der NaCl-Gehalt der Oedemflüssigkeit liegt gewöhnlich höher als der des Blutes; die NaCl-Werte im Kriegsödem sind relativ gering.

Der Dextrosegehalt liegt im allgemeinen im Vergleich zum Blutzuckerspiegel hoch. Niedrige Dextrosewerte fanden sich nur in Fällen von Kriegsödem. Die Harnsäurewerte der Oedemflüssigkeit schwanken zwischen 3 und 7 mg auf 100 ccm Flüssigkeit, die für CaO betrugen bis zu 22 mg, die für MgO bis zu 66 mg in 100 ccm Flüssigkeit. In einem Falle von Amyloidniere war der Wert für MgO sogar bis zu 138 mg gestiegen. Der Blutzuckerspiegel ist im allgemeinen bei Nephrosen mässig, bei Schrumpfnieren meist erheblich gesteigert.

4. Der Harnsäuregehalt des Blutes ist bei Schrumpfnieren leicht gesteigert.

5. N und NaCl werden bei einer Reihe von Nephritiden im umgekehrt proportionalen Mengenverhältnis ausgeschieden. Weder spielt die Wasserausscheidung dabei die ausschlaggebende Rolle, noch ist dieser Ausscheidungstyp auf die hypostenurischen Formen beschränkt. Vielmehr scheint ein Schonungsprinzip der kranken Niere ausschlaggebend zu sein, vielleicht ein äquimolekularer Austausch in den Tubulis zwischen N-haltigen Bestandteilen einerseits und Wasser und Kochsalz andererseits (Koranyi).

6. Bei orthostatischer Albuminurie scheidet die Niere im Liegen Kochsalz besser als im Stehen und in künstlich lordotischer Haltung aus. In der Nacht sind Diurese und NaCl-Ausscheidung grösser als am Tage, sowohl während der Lauf-, besonders aber während der Liegeperiode. Rückgang der NaCl-Ausscheidung an N-Belastungstagen tritt nur während der Lauf-, nicht aber während der Liegeperiode ein.

7. Bei akuten und subakuten, besonders hydropischen Formen von Nephritis wirkt die Belastung mittels NaCl, namentlich aber die mit N auf die Nieren oft schädigend im Sinne einer Zunahme der Eiweissausscheidung und eines Rückganges der Diurese.

8. Es wird die günstige Einwirkung weitgehendster Nierenschonung mittels langdauernder, ausschliesslicher Ernährung mit Kohlehydratkost, und zwar mit Malzsuppe erläutert. Bei Amyloidniere allein ist ein günstiger Einfluss nicht festzustellen.

9. Neben den organischen Stoffwechselprodukten spielen auch die anorganischen bei Nephritiden eine Rolle, so die Erdalkalien, indem das CaO besonders bei Nephrosen, weniger bei Schrumpfnieren im Blute angereichert wird (bis zu 35 und 40 mg auf 100 ccm Plasma).

Im Harn liegt bei Nephrosen die CaO-Ausscheidung sehr danieder, vielfach auch gleichzeitig die der Phosphorsäure (Ausdruck stärkster Niereninsuffizienz). Periodenweise hebt sich allein die P_2O_5-Ausscheidung, was zu einer Dissoziation des normalen Bindungsverhältnisses von CaO und P_2O_5 führt. Bei Kalkbelastung tritt keine Erhebung der Kalkausscheidungskurve im Harn ein trotz guter Resorption. Dementsprechend bei Nephrosen in den Fäzes vermehrte CaO-Ausscheidung (bis 4,8 g täglich), eine Retention findet nicht statt. Die MgO-Werte im Harn liegen auch bei Nephrosen höher, die in den Fäzes niedrig (0,2—0,5 g pro die).

Bei blander Nierensklerose annähernd normale Ausscheidungsverhältnisse für CaO und MgO. Desgleichen bei genuinen Schrumpfnieren, wo allerdings mit erhöhter CaO-Ausscheidung die P_2O_5-Ausscheidungswerte im Harn gleichzeitig abnehmen (Schonungsprinzip der kranken Niere).

10. Bei hochgradig hydropischen Nierenkranken bewirken manche Diuretika (Xanthingruppe) zuweilen statt einer Harnvermehrung eine Harnverminderung, vermutlich hervorgerufen durch Ermüdung oder gesteigerte Ermüdbarkeit der Nierengefässe (paradoxe Reaktion).

Literaturverzeichnis.

1) Heidenhain, Die Harnabsonderung. Hermann's Handbuch d. Physiologie. Bd. 5. S. 279. Leipzig 1883. — 2) Magnus, Die Tätigkeit der Niere. Oppenheimer's Handbuch d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere. Bd. 3. H. 1. — 3) Lindemann, Zur Lehre von den Funktionen der Niere. Ergebnisse d. Physiologie. 1914. S. 618. — 4) Derselbe, Ueber die Ausscheidung der Nierenglomeruli. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 42. S. 161. — 4a) Gross, Experimentelle Untersuchung über den Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen und Funktionsstörungen der Nieren. Ziegler's Beitr. Bd. 51. — 5) Löwy, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktionen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 48. S. 410 u. Bd. 53. — 6) Koranyi, Physiologisch-chemische Methoden und Gesichtspunkte in ihrer Anwendung auf die pathologische Physiologie der Nieren und des Kreislaufs. Physiol. Chemie u. Medizin von Koranyi-Richter. Leipzig 1908. — 7) Heinicke und Meyerstein, Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten. Arch. f. klin. Med. Bd. 90. S. 101. — 8) De Bonis, Experimentelle Untersuchungen über die Nierenfunktion. Pflüger's Archiv. 1906. S. 271. — 9) v. Monakow, Beitrag zur Funktionsprüfung der Niere. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102. S. 248. — 9a) Derselbe, Beitrag zur Kenntnis der Nephropathien. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 115. S. 47 u. 224. Bd. 116. S. 1. — 10) Schlayer, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren bei chronisch-vaskulären Nephritiden. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 102. S. 311. — 11) Volhard-Fahr, Die Bright'sche Nierenkrankheit. — 12) Noeggerath-Zondek, Zur Kenntnis der Nierenerkrankung im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 31. S. 1719. — 13) Fleischer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 29. — 14) Kornblum, Virchow's Arch. Bd. 77. H. 3. — 15) v. Noorden und Ritter, Zeitschr. f. klin. Med. 1891. Bd. 19. — 16) Köhler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 65. — 17) Kövesi und Roth-Schube, Pathologie und Therapie der Niereninsuffizienz bei Nephritiden. Leipzig 1904. — 18) Ascoli, Urämie. Jena 1903. — 19) H. Strauss, siehe Nr. 27. — 20) Achard, zitiert bei H. Strauss. — 21) Löper, zitiert bei H. Strauss. — 22) H. Zondek, Folgezustände der Kriegsnephritis. Med. Klinik. 1917. Nr. 10. — 23) Derselbe, Ueber die Funktion der hämorrhagischen Nierenentzündung der Kriegsteilnehmer. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83. H. 3 u. 4. — 24) W. His, Kriegsnephritis ohne Eiweiss. Med. Klinik. 1917. — 25) Maase und Zondek, Das Kriegsödem. Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 36. S. 881 und Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 16. — 26) v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1906. Bd. 1. S. 1029. — 27) H. Strauss, Die chronischen Nierenkrankheiten und ihre Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902. — 28) Ascoli, Zur Methodik und Bedeutung der Blutanalysen. Pflüger's Arch. 1901. Bd. 87. S. 103. — 29) C. Schmidt, Charakteristik der epidemischen Cholera. 1850. — 30) Rueneberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 35. — 31) u. 32) Zitiert nach v. Noorden, l. c.; siehe Nr. 26. — 33) H. Zondek, Funktionsprüfungen bei Nephritis und orthostatischer Albuminurie im Kindesalter. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 82. S. 1 u. 2. — 34) v. Monakow, Untersuchungen über die Funktion der Nieren unter gesunden und krankhaften Verhältnissen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917. — 35) Politzer, Ren Juvenum. 1913. — 36) H. Zondek, l. c.; siehe Nr. 33. — 37) J. Marischler, Ueber den Einfluss des NaCl auf die Ausscheidung der kranken Niere. Boas' Arch. 1901. S. 332. — 38) Soetbeer, Die Sekretionsarbeit der kranken Niere. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 35. S. 85. — 39) Mohr, Ueber das Ausscheidungsvermögen der kranken Niere. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 51. S. 331. — 40) Jacoby und Eisner, Ueber die Einwirkung von Kalksalzen auf die Niere. Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 1339. — 41) C. Schmidt, zitiert nach v. Noorden; Nr. 26. — 42) Blair-Bell,

The Brit. med. journ. 1907. — 43) Weiss, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 23. — 44) Wright und Knapp, zitiert nach Jansen; siehe unten. — 45) W. H. Jansen, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 101. H. 3 u. 4. — 46) Verdeil, Annalen der Chemie u. Pharmazie. 1849. Bd. 69. Zitiert nach Jansen. — 47) Schmidt, zitiert nach Jansen. — 48) Moraczewski, Virchow's Arch. Bd. 145. — 49) Jarisch, Wiener med. Jahrbuch. 1871. S. 435. 1877. S. 39. — 50) Landsteiner, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1892. Bd. 16. — 51) Bertram, Zeitschr. f. Biol. 1878. Bd. 14. S. 335. — 52) Renwall, Skand. Arch. f. Physiol. 1916. — 53) Gross, Biochem. Zentralbl. Bd. 4. S. 189. — 54) Long und Gebhardt, Journ. of Amer. chem. soc. Vol. 34. — 55) Raudnitz, Experiment. Arch. 1893. Bd. 31. S. 343. — 56) Hollin und Spiro, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 38. S. 368. — 57) F. Pfaff, Daselbst. Bd. 32. S. 1. — 58) Jonescu und Loewi, Daselbst. Bd. 59. S. 71. — 59) Gottlieb und Magnus, Daselbst. Bd. 47. S. 135. — 60) M. Hedinger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100.

XVIII.

Beobachtungen über die Pathologie und Therapie der Kriegsniere.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Wilhelm Nonnenbruch,**
Assistenten der med. Klinik, Würzburg und Oberarzt an einem Kriegslazarett.

(Mit 6 Kurven im Text.)

Ueber die wichtigsten Fragen der Pathologie der Kriegsnierenentzündung ist noch keine einheitliche Auffassung gewonnen. Anatomisch zeigt die Kriegsniere das Bild der diffusen Glomerulonephritis, wie wir sie von der Scharlachniere her am besten kennen. Aber hier beginnt schon die Meinungsverschiedenheit. Während die frühere Forschung das Wesen der Glomerulonephritis in einer Entzündung der Glomeruli mit Endothelwucherung und sekundärer Blutarmut sah, möchte neuerdings Volhard die Ursache nicht in einer Entzündung, sondern in einer primären durch spastische Gefässkontraktion bedingten Blutleere der Glomeruli und zuführenden Gefässe erblicken und die organischen Veränderungen erst als sekundäre Folge dieser Ischämie ansehen. Seine therapeutische Forderung geht deshalb darauf aus, die Ischämie der Glomeruli möglichst bald zu beseitigen und den Krampf der kontrahierten Gefässe zu lösen. Dazu empfiehlt er „Hunger und Durst" und den Wasserversuch und evtl. die Dekapsulation, worüber später geredet werden soll. Für seine Auffassung von der primären Ischämie führt Volhard an, dass bei den frühesten Stadien der Glomerulonephritis der Befund an den blutleeren Glomerulusschlingen noch überraschend gering ist und dass die Schlingen anfangs offen, leer und gebläht sein können (Reichel), und dass auch das Vas afferens blutleer ist. Er sagt, wenn wirklich das Hindernis primär in den Schlingen läge, so müsste man eine mächtig andrängende, in die ersten Verzweigungen des Vas afferens sich einbohrende und dieses selbst in den Knäuel hineinstülpende Blutsäule im Hilus aller Glomeruli sehen, was zunächst nicht der Fall ist.

Die Veränderungen an den Nierenkanälchen werden von den Einen als direkt durch die schädigende Noxe bedingt und der Glomerulusschädigung parallel gehend aufgefasst, während Löhlein, Volhard u. a. in ihnen die sekundäie Folge der geschädigten Glomerulusfunktion sehen.

Die wesentlichen klinischen Erscheinungen bei der ausgebildeten Kriegsnierenentzündung sind Atemnot, Oedem, Blutdrucksteigerung, ein

relativ zur Atemnot auffallend langsamer Puls, mehr weniger schwere bronchitische Erscheinungen und ein spärlicher Harn, der alle möglichen Grade der Veränderung aufweisen kann vom ganz normalen bis zum stark Blut, Cyl- und Eiweiss enthaltenden nephritischen Harn. Dabei besteht eine Neigung zu eklamptisch urämischen Anfällen.

Wie weit steht die Niere im Mittelpunkt dieses ganzen Krankheitsbildes? Ist sie das primär erkrankte Organ und sind die übrigen Erscheinungen erst die Folge davon oder sind Oedeme und Blutdrucksteigerung von der Niere unabhängige Erscheinungen? In einer früheren Arbeit (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 122) haben wir nachzuweisen gesucht, dass die Kriegsniere eine allgemeine Erkrankung mit vorwiegender Beteiligung der Gefässe ist, wobei Nierengefässe und periphere Gefässe wechselnd betroffen werden. Die Schädigung der Nierengefässe zeigt sich in Albuminurie und Hämaturie, die Schädigung der peripheren Gefässe in Oedemen und Blutdrucksteigerung. Das Oedem und die Blutdrucksteigerung haben wir in erster Linie also als extrarenal bedingt angesehen und dafür namentlich jene Fälle angeführt, wo Oedem und Blutdrucksteigerung vorhanden waren, aber ein krankhafter Urinbefund dauernd fehlte.

Die folgenden Beobachtungen scheinen besonders wertvoll zur weiteren Stütze dieser Auffassung und zum Verständnis des Wesens der Kriegsniere.

Fall 1. Fahrer Kremer, 45 Jahre, kam am 21. 7. 1917 das erste Mal ins Lazarett. Er war früher immer gesund und hatte seit 8 Monaten vollen Dienst im Felde gemacht. Seit 4—5 Tagen waren ihm die Beine angeschwollen und er hatte etwas Kurzatmigkeit. Bei der Aufnahme bestand teigiges Oedem der Beine, sonst Oedem 0. Innere Organe: o. B. Blutdruck 135 mm Hg. Puls 70. Urin: hell, klar, Eiweiss: 0, mikr.: 0. Körpergewicht 67,7 kg. Die Oedeme verschwanden bei Bettruhe in 2 Tagen völlig und unter guter Diurese sank das Körpergewicht in 7 Tagen auf 64 kg. Blutdruck 130. Urin stets eiweissfrei. Der Puls wurde auffallend langsam (35—40). Atropin 0,001 subkutan. Maximale Pulsfrequenz in den nächsten 2 Stunden 37 in der Minute. Die ausschliesslich an den Beinen nachweislichen Oedeme liessen doch an eine kardiale Ursache denken, trotz des negativen Herzbefundes. Pat. wurde mit einem Schreiben an den Truppenarzt entlassen. Am 18. 9. kam er wieder ins Lazarett und zeigte jetzt das typische Bild der Kriegsniere mit allgemeinem Oedem und Atemnot. Der Puls war 60—70 und sank erst nach einigen Tagen auf 40—50. Blutdruck 130. Urin: hell, klar, Eiweiss: + (Trübung). Unter Bettruhe und Trockenkost nahm er bei fast 4 Litern Harn in 5 Tagen 6,2 kg ab und der Urin wurde eiweissfrei. Ein weiterer Versuch bei der Truppe wurde nicht gemacht und Pat. einem Reservelazarett überwiesen.

Dieser Fall zeigte den Uebergang eines anfangs ganz leichten Oedemfalles mit geringer Blutdrucksteigerung und negativem Urinbefund in das ausgeprägte Bild der „Kriegsniere“ und lehrte von Neuem, wie sehr auch jene leichten Oedemkranken der langen Schonung bedürfen. Von besonderem Interesse war bei ihm auch das Verhalten des Pulses, der anfangs bei vorhandener Dyspnoe 70 in der Minute war und dann auf 37 herunterging und auch durch Atropin nicht schneller wurde. Der ganz langsame Puls gehört zum Bilde der Kriegsniere und ein Puls von

70 zeigt bei einem frischen dyspnoeischen Kranken schon eine gewisse Herzschwäche an, die leicht bedrohlich wird.

In einem anderen Falle (Fall 2) klagte ein Pat., der vor kurzem einen leichten Typhus durchgemacht hatte und wieder aufstand, dass er nachts so oft urinieren müsse. Die genaue Verfolgung der Diurese ergab, dass er am 4. 12. 1917 bei Bettruhe am Tag (7—9 Uhr) 1540 und nachts (9—7 Uhr) 970 Harn und am 5. 12. 1917 bei Aufsein am Tag nur 450 und nachts 1760 Harn entleerte. Die Wiederholung des Versuches in den nächsten Tagen zeigte dasselbe Resultat. Ein Wasserversuch am 13.12. bei Aufsein wurde schlecht (1000 Aufnahme, 710 Ausscheidung innerhalb 4 Stunden), ein Wasserversuch am 14 12. bei Bettruhe überschiessend (1000 Aufnahme, 1410 Ausscheidung innerhalb 4 Stunden) erledigt. Dass diese Wasserretention bei Aufsein kardial bedingt gewesen wäre, war nicht anzunehmen. Der Urin war meistens ganz normal und enthielt nur zuweilen nach Aufsein etwas Eiweiss. Die Wasserretention dürfte auch hier in einer Störung im Blut- und Lymphgefässapparat des Unterhautzellgewebes, also rein extrarenal zu suchen gewesen sein. Auch ein solcher Zustand kann vielleicht bei mangelnder Schonung in eine Kriegsniere übergehen.

Die Frage, ob die Oedeme der Nierenkranken rein extrarenaler Herkunft sind oder ob auch renale Faktoren an der Oedembildung beteiligt sind, steht in lebhafter Diskussion. F. v. Müller[1]) hat die Frage eingehend besprochen und kommt zu folgendem Schluss: „Wenn auch sehr Vieles für die rein extrarenale Entstehung mancher Oedeme spricht, so wird man doch andererseits die Möglichkeit nicht in Abrede stellen können, dass auch aus renalen Ursachen Oedeme entstehen können, und zwar dann, wenn das Kochsslz- und Wasserausscheidungsvermögen der Niere ernstlich und für längere Zeit gestört ist". „Und zweifellos", sagt er dann an andrer Stelle, „können Oedeme nur dann verschwinden, wenn diese Nierenfunktionen normal sind oder zur Norm zurückkehren". Welche anatomischen Gewebsläsionen aber vorhanden sein müssen, damit das Bild der Oedemzustände zustandekommt, bleibt offen. Das Oedem ist nicht mit der Erkrankung bestimmter Nierenteile notwendig verknüpft. So macht im Experiment die zu schwerer tubulärer Schädigung führende Chromnephritis kein Oedem, wenn man aber einem Chromtier das Serum eines Urantieres einspritzt, bekommt es Oedem. Und in der menschlichen Pathologie kennen wir die zu schwerster Tubulusschädigung führende Sublimatnephritis, die fast immer ohne Oedem verläuft. Die Kriegsniere ist eine ausgesprochene Glomerulonephritis; die tubulären Veränderungen sind anfangs minimal und das Oedem gehört bei ihr zu den typischen Erscheinungen. Aber andrerseits gibt es eine Reihe von schweren diffusen Glomerulonephritiden, die ohne Oedem einhergehen.

Die Oedemflüssigkeiten, die wir in den verschiedenen Stadien der Kriegsniere finden, verhalten sich sehr verschieden. So sehen wir einmal Oedeme von mehr entzündlichem Charakter, die aber doch von den echt entzündlichen Exsudaten durch einen geringeren Eiweissgehalt und ein niedrigeres spezifisches Gewicht geschieden sind, und in anderen, namentlich älteren Fällen haben wir häufig das seifenwasserähnliche

1) F. v. Müller, Veröffentl. a. d. Militär-Sanitätswesen. 1917. H. 65.

Oedem, das von Strauss und Volhard als nephrotisches Oedem bezeichnet wurde und bei dem auch das Blutserum diese eigenartige Beschaffenheit teilt. Dieses Oedem kommt vor allem bei den rein degenerativen Nierenerkrankungen vor, die von F. v. Müller als Nephrose bezeichnet wurden und neuerdings von Aschoff als Nephrodystrophien abgegrenzt werden. Aschoff trennt deshalb dieses milchige Oedem als nephrodystrophisches von dem nephritischen Oedem ab. Der Entstehungsmodus dieser beiden Oedemformen dürfte verschieden sein und man muss bei der Besprechung der Oedeme Nierenkranker grundsätzlich zwischen diesen beiden Formen unterscheiden. Die Kranken schauen auch ganz verschieden aus. Ein frischer Kriegsnephritiker mit dem nephritischen Oedem hat meist ein gespanntes, geschwelltes und rotes Gesicht und bekommt nach Schwund der Oedeme wieder ein gesundes, frisches Aussehen. Der Nephrotische hat das blasse Oedem, die bleiche, wässerige, durchsichtige Hautfarbe, die ihn in einem Krankensaal sofort als den Nierenkranken erkennen lässt. Das nephritische erstgenannte Oedem sehen wir als rein extrarenal entstanden an, als Folge einer direkten Gefässschädigung. Es ist das Oedem, das man in frischen Fällen von Kriegsnieren findet, auch ohne dass der Harnbefund irgendwelche Veränderungen aufzuweisen braucht. Wieso es zu dieser Gefässschädigung kommt, ist nicht sicher. Senator meinte, dass dasselbe entzündliche Agens Niere und periphere Gefässe schädigt. Volhard sucht die Ursache in einer Zirkulationsstörung und Störung der inneren Atmung durch Ischämie. Kommt es im weiteren Verlauf zu schweren tubulären Veränderungen, was sich in schmutzig-grüner Harnfarbe und in sehr reichlichem Eiweiss- und Zylindergehalt äussert, so ändert sich das Oedem allmählich und es kommen alle Uebergänge vom rein serösen Oedem bis zum rein pseudochylösen Oedem vor, und niemals fanden wir die pseudochylöse Oedemform ohne solche, auf eine schwerere tubuläre Nierenerkrankung deutende Urinveränderungen. Volhard spricht vom nephrotischen Einschlag der akuten diffusen Glomerulonephritis. Es scheint, dass das pseudochylöse Oedem in einer direkten Abhängigkeit von der Erkrankung der Tubuli steht. Wie diese Beziehungen sind und wie es zu dieser eigenartigen Beschaffenheit der Oedeme und des Blutserums kommt, ist unklar. Eine einfache Insuffizienz der NaCl- und H_2O-Ausscheidung kann keine genügende Erklärung sein. Zur Oedembildung muss, wie F. v. Müller und A. Heinecke es auf der Naturforscherversammlung in Meran betont haben, ausser der Nierenstörung jedenfalls auch noch eine Funktionsstörung im Blut- und Lymphgefässapparat des Unterhautzellgewebes und der serösen Höhlen eine Rolle spielen. Wie weit diese Funktionsstörung bei diesen pseudochylösen Oedemen von der Niere abhängig ist, und wie weit von anderen Faktoren, steht noch dahin. Volhard sucht die Ursache in hypothetischen, hydropigenen Nephroblaptinen, die auf die Gefässe wirken. Eppinger hat in seinem Buche über das

Oedem eine Beziehung zwischen der Schilddrüsentätigkeit und der Disposition zur Oedembildung nachgewiesen und mittelst Darreichung von Schilddrüsensubstanz auch manches Oedem von Nierenkranken zum Schwinden gebracht. Er sieht dabei den Einfluss der Schilddrüsensubstanz nicht in einer Wirkung auf die Niere, sondern in einer Wirkung auf die Depots der Haut und meint, dass das Fliessen von H_2O und NaCl durch die Gewebe durch Schilddrüsensubstanz beschleunigt wird und dass es nicht die Niere ist, welche verantwortlich zu machen ist für die NaCl-Retention. Er zitiert einen Versuch bei einer Nephrose, wo eine NaCl-Zulage schlecht ausgeschieden wurde, nach gleichzeitiger Thyreoidingabe aber gut ausgeschieden wurde. Deshalb darf man aber wohl nicht die Ursache der nephrotischen Oedeme in der Schilddrüse suchen. Die Versuche haben aber von neuem gelehrt, dass man die Oedembildung und die Wirkung der Diuretika nicht nur aus der Nierenfunktion erklären darf, sondern dass hier viel kompliziertere Verhältnisse vorliegen. Während früher durch die Arbeiten von Strauss und Widal die ganze Oedemfrage auf der Insuffizienz der NaCl-Ausscheidung zu beruhen schien, will man jetzt alles in die Gewebe legen und eine renale Insuffizienz der NaCl-Ausscheidung ganz leugnen.

Die Frage, wie weit es eine renale Insuffizienz der NaCl-Ausscheidung doch gibt, hat v. Monakow besonders gründlich bearbeitet, indem er das Angebot bestimmte, was die Niere an NaCl erhielt und das, was sie damit leistete. Er bestimmte den NaCl-Gehalt des Blutes und die 24 stündige NaCl-Menge im Harn, woraus sich ergab, dass bei Sinken des NaCl-Gehaltes des Blutes unter eine gewisse Grenze so gut wie kein NaCl mehr ausgeschieden wurde. So fand er bei der Pneumonie den NaCl-Gehalt des Serums ganz abnorm niedrig und schloss daraus, dass die NaCl-Retention bei der Pneumonie nicht renal ist. Bei hydropischen Nierenkranken mit zum Teil minimaler NaCl-Ausscheidung fand er dagegen den NaCl-Gehalt des Serums meist sehr deutlich vermehrt und schloss daraus, dass in solchen Fällen die Niere unfähig ist, NaCl in ausreichendem Maasse zu eliminieren. Wieweit dieser Schluss wirklich zwingend ist, soll noch dahingestellt bleiben. Veil (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 119, S. 38) hat gefunden, dass auch der Gesunde, wenn er NaCl-arm ernährt wird, hohe NaCl proz. Werte (0,7 pCt.) im Blut bekommt und nur kleine NaCl-Mengen im Harn ausscheidet. v. Monakow fand dagegen ein Sinken des Blut-NaCl-Wertes bei NaCl-armer Kost[1]).

Zur Klärung der Frage, wie es zu Oedemen und wie es zur Diurese kommt, hat man den Wassergehalt und die Konzentration des Blutes bestimmt. Diese sind abhängig von der Wasserzufuhr und dem Wasserverlust. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist ein guter Anhaltspunkt,

1) Nachtrag bei der Korrektur: In einer neuen Arbeit (Biochem. Zeitschr., Bd. 91) hat Veil bei NaCl-armer Kost Gleichbleiben oder Sinken des Serum-NaCl-Wertes bei Abnahme des Wassergehaltes gefunden.

um Schwankungen im Wassergehalt des Blutes zu erkennen. Den Hauptregulator der Blutkonzentration bildet wohl die Niere, die die Aufgabe, hat, das Blut auf seiner konstanten Zusammensetzung zu erhalten. Die Säfte des Blutes stehen aber auch in ständigem intensiven Austausch mit den Gewebsflüssigkeiten. Es findet ein Ausstrom in die Gewebe und ein Einstrom von den Geweben statt und es ist nach Eppinger wahrscheinlich, dass auch von intravenös injizierter NaCl-Lösung ein grosser Teil die Gewebspassage macht, bevor sie zur Ausscheidung durch die Nieren kommt. Durch diese Verhältnisse ist die Möglichkeit einer feinen Regulation vorhanden und durch Störung dieses Regulationsapparates, den Volhard als die periphere Niere bezeichnet, kann es erhebliche Schwankungen der Blutkonzentration geben. Kommt es zu Oedemen, so ist der Abfluss in die Gewebe grösser als der Einstrom aus denselben. Es fragt sich nun, ob dem Oedem immer eine Hydrämie durch renale Insuffizienz der Wasserausscheidung vorhergeht und nur das überschüssige Wasser in den Geweben abgelagert wird oder ob auch rein extrarenal ohne eine solche vorhergehende Wasseranreicherung unter Konzentrierung des Blutes diesem Wasser als Oedem in die Gewebe entzogen werden kann. Wir fanden in vielen Fällen von Kriegsniere mit Oedem sehr hohe Blutkörperchenzahlen (einmal 7,8 Millionen) und schlossen daraus, wie aus dem starken Durst dieser Kranken während der Oedembildung, auf die rein extrarenale Oedementstehung. Bei Schwund der Oedeme muss man umgekehrt annehmen, dass das Blut mehr Wasser aus den Geweben erhält, als es dorthin abgibt und dass es zu einer Verdünnung des Blutes kommt. Und in der Tat sahen wir mit Einsetzen der Diurese die Blutkörperchenzahlen häufig um mehrere Millionen sinken. Da mit dem Oedem viel NaCl in die Gewebe gelangt, war zu erwarten, dass man bei starker Oedemtendenz wenig und bei Einsetzen der Diurese viel NaCl im Harn fände. Dies war in manchen Fällen sehr ausgesprochen zu verfolgen, und beweisende Beobachtungen wurden in der früheren Arbeit (Deutsches Arch., Bd. 122) mitgeteilt. So klar wie hier geschildert, liegen aber die Verhältnisse selten, denn der Prozess der Oedembildung und Entleerung geht meist nicht so, dass bis zu einem gewissen Punkt nur gebildet und dann nur entleert wird, sondern die Verhältnisse sind meist sehr labil; da erfolgt ein Einstrom, dort ein Ausstrom, uud auch in Gewebsteilen, wo schon die abfliessende Richtung überwog, kann wieder die gegenteilige Richtung die Oberhand bekommen. So kommt es zu starken Schwankungen in der Blutkonzentration, denen anscheinend auch die normal funktionierende Niere nicht gleich korrigierend nachkommt und die durch die Kapillarfunktion nicht ausgeglichen werden; wir haben rasch um mehrere Millionen wechselnde Blutkörperchenzahlen auch bei sorgfältiger Doppelbestimmung mit 2 Pipetten gefunden. Dabei scheint es keine Gesetzmässigkeit zu geben, so dass z. B. auf einmalige rasche Wasserzufuhr (Wasserversuch)

einmal eine Konzentrierung, einige Tage später bei dem gleichen Kranken eine Verdünnung erfolgte. Um eine festere Basis für diese Untersuchungen zu erhalten, wurden bei mehreren gesunden Personen die roten Blutkörperchen dreimal täglich mit zwei verschiedenen Pipetten gezählt und diese Zählungen nach 8 und 14 Tagen wiederholt. Dann wurde bei den gleichen Personen ein Wasserversuch unter Kontrolle der Blutkörperchenzahlen gemacht. Dabei zeigte sich im allgemeinen ein gutes Uebereinstimmen der Kontrollen und ein erhebliches Schwanken der Blutkörperchenzahl. Bei einer Versuchsperson war zweimal die Nachmittagszahl um ca. 0,8 Million niedriger als die Morgenzahl. Meist bleiben die Schwankungen jedoch unter 1/2 Million. Beim Wasserversuch gab es auch erhebliche Ausschläge. Einmal sanken nach dem Trinken die roten Blutkörperchen um eine Million, stiegen aber nach 4 Stunden wieder über den Ausgangswert an. In anderen Fällen folgte dem Trinken ein geringes Steigen der Zahl der roten Blutkörperchenzahl, so wie es Veil als die Regel fand.

Versuche.

1. Im Abstand von einer Woche wurden dreimal täglich Doppelbestimmungen der roten Blutkörperchen bei normaler Kost und Lebensweise gemacht. Die Zahlen bedeuten Millionen. In Klammer steht der Wert der Kontrollzählung.

Datum 1918	Name	10 Uhr	3 Uhr	7 Uhr
23. 2.	H.	4,15 (4,25)	3,82 (3,76)	4,25 (4,22)
2. 3.	„	4,28 (4,14)	3,95 (3,83)	4,02 (4,00)
9. 3.	„	4,35 (4,26)	3,87 (3,85)	3,89 (3,96)
25. 2.	K.	7,04 (6,94)	6,36 (6,04)	6,94 (6,46)
3. 3.	„	6,52 (6,79)	6,90 (6,87)	6,55 (6,63)
10. 3.	„	6,75 (6,99)	5,84 (5,91)	6,37 (6,42)
26. 2.	Sch.	6,63 (6,67)	6,20 (6,16)	6,73 (6,64)
4. 3.	„	6,25 (6,35)	6,14 (6,25)	6,18 (6,58)
11. 3.	„	5,31 (5,01)	5,50 (5,60)	5,58 (5,32)
27. 2.	He.	6,68 (6,58)	6,53 (6,36)	6,62 (6,68)
5. 3.	„	6,78 (6,50)	6,80 (6,74)	6,75 (6,81)
12. 3.	„	6,64 (6,50)	6,52 (6,58)	6,45 (6,44)
28. 2.	M.	6,58 (6,54)	6,58 (6,17)	6,37 (6,46)
6. 3.	„	6,52 (6,49)	6,47 (6,65)	6,61 (6,64)
13. 3.	„	5,60 (5,65)	5,80 (5,70)	5,76 (5,60)

2. Bei den gleichen Versuchspersonen wurde ein Wasserversuch gemacht, indem um 8 Uhr morgens nüchtern 1 Liter Wasser getrunken wurde. Die roten Blutkörperchen wurden um 8 Uhr, 10 Uhr, 12 Uhr und abends 7 Uhr gezählt.

Datum 1918	Name	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	7 Uhr
20. 3.	H.	3,75 (3,72)	3,87 (3,78)	3,52 (3,24)	3,35 (3,32)
21. 3.	K.	6,17 (6,35)	6,17 (6,27)	5,90 (6,10)	6,05 (6,36)
22. 3.	Sch.	5,61 (5,49)	4,35 (4,34)	5,74 (5,71)	5,94 (5,95)
23. 3.	M.	5,18 (5,35)	5,49 (5,40)	5,29 (5,40)	5,40 (5,47)
24. 3.	He.	6,39 (6.36)	5,82 (5,93)	6,32 (6,47)	5,56 (5.36)

Es ergibt sich aus diesen Zahlen, dass grössere Schwankungen der roten Blutkörperchen auch beim Normalen vorkommen und dass insbesondere nach rascher Flüssigkeitsaufnahme grosse Differenzen auftreten können.

3. In einer weiteren Versuchsreihe wurde anschliessend an den Wasserversuch ein Konzentrationsversuch angeschlossen. Um 8 Uhr vorm. wurde 1 Liter Wasser getrunken. Um 12 Uhr mittags begann der Konzentrationsversuch, der in Fleischmahlzeit ohne Flüssigkeitszufuhr und in Schwitzen bestand und bis zum anderen Morgen dauerte. Die roten Blutkörperchen wurden gezählt um 8 Uhr, 10 Uhr, 12 Uhr, 7 Uhr und am anderen Morgen um 7 Uhr. Dabei ergaben sich folgende Zahlen:

Versuchsperson	8 Uhr	10 Uhr	12 Uhr	7 Uhr	7 Uhr
A	6,30	6,48	6,64	6,00	7,07
B	5,49	5,43	4,63	4,55	4,94
C	5,1 (5,4)	5,02 (4,56)	5,29 (5,46)	5,3 (4,9)	5,8 (6,08)
D	4,9 (4,9)	5,2 (5,2)	5,29 (5,09)	5,4 (5,4)	4,8 (4,76)
E	5,4 (5,3)	5,0 (5,37)	4,24 (4,9)	4,29 (4,39)	5,57 (5,64)
F	4,9	4,9	4,8	4,4	5,4
G	5,54	5,59	5,39	5,6	5,6
H	4,7 (4,5)	4,7 (4,7)	5,2 (5,09)	4,9 (4,6)	5,7 (5,9)
J	5,7	5,6	5,6	5,7	5,73

In 4 Fällen zeigt sich ein Ansteigen der roten Blutkörperchen nach dem Konzentrationsversuch, das im höchsten Fall etwa eine Million ausmacht.

Aus den ganzen Versuchen ergibt sich, dass zwar erhebliche Schwankungen der roten Blutkörperchenzahlen auch bei dem Normalen vorkommen können, dass diese Schwankungen aber eine Million nicht wesentlich übersteigen. Schwankungen bis zu einer Million scheinen demnach nichts unbedingt Abnormes zu bedeuten.

Demgegenüber war es interessant, die roten Blutkörperchen bei Nierenkranken zu zählen, und wir fanden, dass hier die Schwankungen viel regelmässiger und viel grösser waren als beim Normalen, was weniger durch eine gestörte Nierenfunktion als durch eine Störung der Kapillarfunktion gedeutet wird. Eine Reihe von Zahlen soll dies demonstrieren.

Fall 3. Kan. S., aufgen. 27.2.1918. Gewicht 63,57 kg. Blutdruck 180 mm Hg. Urinmenge 2 Liter. Rote Blutkörperchen: 10 Uhr 4,77 (4,92), 3 Uhr 6,33 (6,63), 7 Uhr 30 Min. 5,81 (5,84).

5. 3. Gewicht 58,04 kg. Blutdruck 160 mm Hg. Urinmenge 2,7 Liter. Rote Blutkörperchen: 10 Uhr 5,12 (5,29), 3 Uhr 6,03 (5,66), 7 Uhr 30 Min. 5,92 (5,51).

12. 3. Gewicht 56,7 kg. Kein Oedem. Blutdruck 130 mm Hg. Gute Diurese. Rote Blutkörperchen: 10 Uhr 5,43 (5,51), 3 Uhr 6,14 (6,15), 7 Uhr 30 Min. 5,44 (5,41).

Mit Schwund der Oedeme und Herstellung normaler Verhältnisse des Wasserwechsels verminderte sich die Schwankung der roten Blutkörperchen, die anfangs 1,6 Millionen innerhalb 24 Stunden ausmachte, auf eine normale Breite (0,6 Millionen).

Fall 4. Füs. B., aufgen. 13. 7. 1917. Gewicht 70,1 kg. Blutdruck 150 mm Hg. Urinmenge 480 ccm.

Datum 1917	Gewicht kg	Blutdruck mm Hg	Urinmenge ccm	Rote Blutkörperchen Millionen
15. 7.	69,2	140	830	5,09
16. 7.	68,2	130	1090	3,95
17. 7.	67,2	150	870	4,25
18. 7.	66,5	135	1230	4,56
19. 7.	65,5	125	1620	5,21

Fall 5. R., aufgen. 15. 2. 1918. Gewicht 67 kg. Blutdruck 175 mm Hg. Von Anfang an gute Diurese.

Datum	Gewicht kg	Blutdruck mm Hg	Urinmenge ccm	Rote Blutkörperchen Millionen
25. 2.	63,75	130	2500	5,53
3. 2.	63,98	125	2500	6,76
9. 2.	63,43	125	2320	4,41

11.2. Wasserversuch und Konzentrationsversuch: Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 5,21 Mill., 10 Uhr 5,77 Mill., 12 Uhr 5,61 Mill., 7 Uhr 4,41 Mill.

Hier waren auch nach Schwund der Oedeme die Schwankungen der Blutkörperchenzahlen noch erheblich.

Beispiele für Schwankungen der Blutkörperchenzahlen beim Wasserversuch.

Fall 6. N., aufgen. 7. 10. 1917. Gewicht 76,1 kg. Blutdruck 150 mm Hg. Diurese spärlich (ca. 500 ccm). Unter Trockenkost und Wasserversuchen kam die Diurese in Gang. Das Gewicht sank auf 67,3 kg und stieg ohne Wasserretention unter reichlicher Kost bei guter Diurese wieder auf 71 kg (9. 12.).

9. 12. Wasserversuch: Gut erledigt. Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 4,61, 10 Uhr 4,75, 12 Uhr 6,00, 7 Uhr 4,6.

Fall 7. H., aufgen. 23. 12. 1917. Gewicht 76,65 kg. Blutdruck 135 mm Hg. Diurese 300—400 ccm.

27. 12. Gewicht 73,45 kg. Urinmenge 375 mm. Blutdruck 160 mm Hg. Wasserversuch: Schlecht erledigt (1000 ccm Aufnahme: 90 ccm Ausscheidung in 4 Stunden). Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 4,53, 10 Uhr 3,67, 12 Uhr 5,54.

Fall 8. Kan. K., aufgen. 7. 8. 1917. Gewicht 66,6 kg. Oedem +. Blutdruck 130 mm Hg. Urin spärlich, nephritisch. Unter Hunger und Durst, Trockenkost und Wasserstössen Schwund der Oedeme und Diurese.

2. 12. Seit Mitte September ödemfrei. Das Gewicht war auf 54,5 kg gesunken (22. 9.) und unter reichlicher Kost wieder gestiegen auf 56,3 kg. Wasserversuch: Aufnahme 1000 ccm Tee 8 Uhr. Ausscheidung in 4 Stunden 940 ccm Harn. Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 6,74, 12 Uhr 6,34.

6. 12. Rote Blutkörperchen: 3,52.

8. 12. Gewicht 57,1 kg. Wasserversuch: Aufnahme 1000 ccm Tee. Ausscheidung in 4 Stunden 480 ccm Harn. Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 3,61, 10 Uhr 4,22, 12 Uhr 4,03.

Der Fall zeigt auch die starke Schwankung der Blutkörperchenzahl innerhalb weniger Tage. Er zeigt ferner, dass bei negativem Ausfall des Wasserversuchs die Blutkörperchen ansteigen können durch Wasser-

verlust in die Gewebe. In solchen Fällen treten dann gewöhnlich Kopfschmerzen und Schweiss nach dem Trinken auf, wodurch auch extrarenal Wasser abgegeben wird.

Fall 9. Br. Kriegsnierenentzündung mit stark nephrotischem Einschlag. Hartnäckige Oligurie. Urinmenge 600—1000 ccm. Gewichtsabnahme durch Oedemverlust 12 kg. Blutdruck 120 mm Hg. Wasserversuch: 8 Uhr 1000 ccm Aufnahme. Ausscheidung 290 ccm innerhalb 4 Stunden. Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 4,27, 10 Uhr 5,72, 12 Uhr 6,12, 7 Uhr 4,38. Körpergewicht vor dem Trinken: 8 Uhr 59,7 kg; nach dem Trinken: 8 Uhr 60,7 kg, 12 Uhr 60,17 kg. Renaler Wasserverlust 290 ccm. Extrarenaler Wasserverlust 240 ccm.

Aehnliche Schwankungen fanden wir fast regelmässig bei diesen Wasserversuchen, und zwar war keine bestimmte Beziehung zwischen Steigen und Fallen der Blutkörperchenzahlen und Erledigung oder Nichterledigung des Wasserversuchs vorhanden.

Diese Labilität des Wasserwechsels in den Geweben kann noch lange bestehen bleiben, wenn schon länger keine Oedeme mehr da sind, das Gewicht konstant und die Nierenfunktion, geprüft mit dem Wasserversuch und Konzentrationsversuch oder der Schlayer-Hedinger'schen Probemahlzeit, eine normale ist. Sie drückt dann aus, dass noch ein Rest jener Störung da ist, die ursprünglich das Oedem gemacht hat. Die häufige Kontrolle der Blutkörperchenzahl zeigt bei solchen Leuten grössere Schwankungen als beim Normalen und häufig kommt es untertags beim Aufsein zu Retention von Wasser, das dann Nachts ausgeschieden wird (siehe Fall 2). In einem Falle, der kompliziert war mit Diabetes und längst seine Oedeme verloren hatte, zeigte sich die noch vorhandene Oedembereitschaft, als dem Kranken wegen Azidosis 40 g Natr. bic. gegeben wurden. Schon nach zweitägiger Darreichung hatte er Atemnot und ein gedunsenes Gesicht und an Gewicht 4 kg zugenommen. Nach Weglassen des Natrons stellte sich in 3 Tagen wieder das alte Gewicht ein unter Schwund des Oedems. Die Natronödeme sind ja beim Diabetes etwas Bekanntes, aber dieses rasche Auftreten ist doch nur durch die noch vorhanden gewesene Oedembereitschaft zu erklären gewesen. Auch der oben erwähnte Fall 2 gehört hierher. Auch in anderen Fällen, wo das Oedem längst weg war, konnten wir diesen Einfluss des Natrons finden.

Fall 10 betrifft einen nur ambulant untersuchten Soldaten, der lange wegen Kriegsniere im Lazarett gelegen war und jetzt einen meist eiweissfreien Harn hatte und Arbeitsdienst machte. Er musste Nachts sehr viel urinieren und untertags konnte er nur ganz wenig Wasser lassen und bei anstrengender Arbeit schwollen ihm auch Gesicht und Knie an. Er hatte noch etwas das Aussehen eines blassen Oedems. Die Blutkörperchen wurden bei ihm nicht verfolgt. Hier war auch eine Oedembereitschaft geblieben und bei stärkerer Belastung im Aussendienst würde der Mann wohl wieder schwer erkrankt sein.

Die **Blutdrucksteigerung** bei der Kriegsniere haben wir als extrarenal bedingt aufgefasst. Die alte Ansicht, dass die Blutdrucksteigerung

nur durch die Verengerung der Nierenstrombahn entsteht, ist wohl erledigt und man nimmt allgemein an, dass zu ihrem Zustandekommen eine Verengerung grösserer Gefässgebiete, insbesondere im Splanchnikusbereich nötig ist. Die Frage ist nur, in welcher Beziehung diese Verengerung zur Niere steht. Es wäre möglich, dass von der kranken Niere Stoffe zurückgehalten werden, die die Blutdrucksteigerung machen, und F. v. Müller nimmt dies z. B. für die durch Stauung in den ableitenden Harnwegen entstandenen Fälle von aszendierender Nierenkrankheit an, bei denen die Blutdrucksteigerung nach Beseitigung des Hindernisses bald wieder schwindet, und Volhard erklärt die Fälle von Sublimatniere mit Blutdrucksteigerung auf diesem Wege. Für die vielen Fälle, wo Hypertonie ohne eine Nierenfunktionsstörung besteht, kann diese Erklärung aber nicht gelten und Volhard führt eine scharfe Scheidung durch. Er unterscheidet eine erste Gruppe, wo Blutdrucksteigerung nur bei Niereninsuffizienz auftritt (Sublimatniere usw.) und eine zweite und dritte Gruppe, in der die Blutdrucksteigerung auch ohne Niereninsuffizienz beobachtet wird und die sich hauptsächlich aus den Sklerosen und den Glomerulonephritiden zusammensetzt. Diese Blutdrucksteigerung hat viele Erklärungen gefunden. Volhard will sie auf eine Verengerung der kleinen Nierengefässe zurückführen, die teils funktioneller teils organischer Natur ist und die, wie er sich in einem Vortrag ausdrückte, auf noch geheimnisvollem Wege zu einer allgemeinen Gefässverengerung führt, welche er in allen derartigen Fällen mittels des Augenspiegels oder z. B. an den Fingern mittels der Weiss'schen Methode der Sichtbarmachung der Kapillaren nachweisen konnte. Er denkt sich diesen Einfluss auf den allgemeinen Kreislauf so, dass es von den verengten Nierengefässen aus zu einer Splanchnikusreizung und damit zu vermehrter Adrenalinbildung und Blutdrucksteigerung komme. Die eigentliche Ursache sei also die Adrenalinämie, ein Gedanke, den schon früher Strauss und französische Autoren geäussert hatten. Andere suchten diese Blutdrucksteigerung ganz unabhängig von der Niere zu machen und nahmen eine direkte Schädigung der peripheren Gefässe im Sinne der Verengerung an. So glaubten wir die Blutdrucksteigerung bei der Kriegsniere erklären zu müssen und zwar besonders auf Grund der Fälle, wo bei vorhandenem Oedem und Blutdrucksteigerung jegliche Symptome einer Nierenschädigung dauernd fehlten. Eine weitere Möglichkeit wurde jüngst durch einen von Riebold veröffentlichten Fall (Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 43) wieder aufgeworfen, wo sich nach jahrelanger Hypertonie anatomisch nur eine Arteriosklerose der Hirngefässe, sonst keine Arteriosklerose und normale Nieren fanden. Riebold führte die Blutdrucksteigerung in diesem Falle auf eine Reizung des Vasomotorenzentrums zurück.

Solange eine zuverlässige Methode der quantitativen Adrenalinbestimmung aussteht, wird die Frage schwer zu klären sein. Immerhin sind einige Punkte gegen das Bestehen einer besonderen Adrenalinämie

anzuführen. Nach der Entdeckung von Blum (Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 71) führt das von der Nebenniere gebildete Adrenalin zu einer Hyperglykämie und im Gefolge davon zu einer Glykosurie. Wenn nun wirklich das Adrenalin so vermehrt ist, dass es eine oft sehr lang dauernde und hohe Blutdrucksteigerung unterhält, müsste man öfter einen positiven Zuckerbefund im Harn bei hypertonischer Kriegsnephritis erwarten. Das war bei uns nie der Fall. Blutzuckerbestimmungen konnten leider nicht ausgeführt werden.

Der langsame Puls würde nicht notwendig gegen die Adrenalinämie sprechen. Volhard meint, dass mit Lösung der Glomerulusdrosselung der Blutdruck sinkt. Ein Zeichen der gelungenen Glomerulusöffnung ist der erfolgreiche Wasserversuch und die einsetzende Diurese. Gerade nach Einsetzen der Diurese beobachtet man aber häufig die höchsten Blutdruckwerte und wir haben auch gesehen, dass erst, nachdem die Diurese längst im Gang und die Oedeme geschwunden waren, eine lang anhaltende Blutdrucksteigerung auftrat. Dies lässt sich mit der Adrenalintheorie schlecht erklären. Eine weitere Beobachtung ist, dass der Blutdruck nach den anfänglich hohen Werten auf sehr tiefe Werte sinkt (80—90 mm Hg). Man müsste hier eine Adrenalinarmut annehmen. Da scheint die von Jungmann gegebene Erklärung der toxischen Erschlaffung plausibler.

Die Blutdrucksteigerung beobachteten wir fast regelmässig bei unseren Kriegsnierenkranken. Besonders fiel das starke Schwanken der Blutdruckwerte auf, die rasch, namentlich wenn urämische Krampfanfälle kamen, bis auf 200 mm Hg steigen konnten und am andern Tage vielleicht schon wieder normal waren. Nach dem Transport war der Blutdruck häufig sehr hoch und fiel bei Bettruhe in wenigen Tagen wieder. Das Ansteigen des Blutdrucks mit einsetzender Diurese wurde schon erwähnt. Ein Aderlass von $^1/_2$ Liter hatte meist eine Blutdrucksenkung von 20—30 mm Hg zur Folge. Ein Parallelismus zwischen Blutdrucksteigerung und Schwere der Nierenschädigung bestand absolut nicht. Bei älteren Soldaten, die aber früher nie irgendwelche derartige Beschwerden gehabt hatten, konnte wiederholt beobachtet werden, dass die Blutdrucksteigerung besonders hartnäckig bestehen blieb auch noch nachdem der Urin wieder normal aussah und nur eine Spur Eiweiss und ein paar Formelemente enthielt und die Nierenfunktionsprüfung normale Werte ergab. Vielleicht spielten bei diesem Zustand, der klinisch dem der gutartigen Sklerose Volhard's (Nephrocirrhosis arteriolosclerotica Aschoff's) entsprach, doch schon ältere Prozesse an den Gefässen eine Rolle, die durch die interkurrente starke Beanspruchung manifest geworden waren. Ueber längere Zeit konnten wir diese Fälle leider nicht in Beobachtung behalten.

Im Vordergrund steht bei dem frischen Kriegsnierenkranken das Herz und der Tod im akuten Stadium erfolgt wohl meistens durch Herzschwäche. Der frische Kriegsnephritiker ist vor allem herzkrank

und demnach muss die Behandlung sein. Die Hypertonie und das Oedem erschweren die Herzarbeit. Dazu kommt die erschwerte Atmung, denn die Lunge ist meist komprimiert durch Pleuraerguss, das Zwerchfell durch den Aszites hochgestellt und die Atmung ausserdem durch die in schweren Fällen selten fehlende Bronchitis, zu der sich gern bronchopneumonische Prozesse einfinden, behindert. Eine Hydrämie als Erschwerung des Kreislaufs konnten wir in den frischen Fällen nie finden.

Von grösster Wichtigkeit ist das Verhalten des Pulses, der gehöriger Weise bei diesen Zuständen sehr langsam ist und sich zwischen 40 und 60 bewegen soll (siehe Fall 1). Ein Puls von 70 in der Minute kann schon eine erhebliche Beschleunigung darstellen und wenn ein frischer ödematöser Kriegsnephritiker mit Dyspnoe einen Puls über 100 hat, schwebt er in der allergrössten Gefahr. Der Blutdruck kann dabei hoch bleiben und wir beobachteten bei einem Kranken noch einige Minuten vor dem Tod bei Puls 140 in der Minute einen Blutdruck von 165. Da dieser Fall der einzige Todesfall war, den wir nach Einführung der strengen Volhard'schen Behandlungsprinzipien noch auf unserer grossen Nierenstation in den letzten zwei Jahren hatten[1]), soll er näher erwähnt werden.

Fall 11. Res. N., geb. 1887., aufgen. 26. 6. 17. Seit 10 Tagen Anschwellungen, zunehmende Atemnot, Husten und Frost.

Temperatur 39,2°. Blutdruck 155. Oedem +++. Puls 80. Starke Atemnot. Bronchopneumonie. Sputum schleimig-eitrig von rötlicher Farbe wie bei den Gaskranken mit Lungenödem. Pleuraerguss. Rote Blutkörperchen 4620000. Urin: konzentriert, makr: Sanguis, mikr.: Zyl. + Sang. +, Eiweiss 1/2 Vol.

Behandlung: Hunger und Durst, Aderlass 600 (Rest-N: 67,8 mg), Pleurapunktion links: 450 ccm seröser Flüssigkeit, spez. Gew. 1013. Sauerstoff, Koffein und Kampfer 2 stündlich.

27. 6. 17. Der Puls steigt auf 90. Temp. 39,2°. Blutdruck 145 mm. Urinmenge 520/26. Keine Besserung. Behandlung dto. Ein Butterbrot.

28. 6. 17. Puls 100. Temp. 39,8°. Urinmenge 610/29. Zunehmende Atemnot. Oedemsputum. Strophanthin 0,00025 sonst Behandlung dto. 2 Butterbrote.

29. 6. 17. Morgens Puls 110. Temp. 39,8°. Blutdruck 165 mm Hg. Pleurapunktion 500. Strophanthin usw. Trotzdem zunehmendes Lungenödem. Puls 140. Blutdruck 165 mm. Exitus.

Es war sofort alles zur Erleichterung des Kreislaufes getan worden, trotzdem stieg der anfangs noch günstige Puls von 70 auf schliesslich 140 an, wobei der Blutdruck sogar stieg, und es erfolgte der Tod durch Herzschwäche. Das Herz arbeitet in diesen Fällen gegen einen gespannten Kreislauf an, der sich nicht mit zunehmender Herzschwäche entsprechend erweitert, um die Herzarbeit zu erleichtern, sondern bis zum Schluss hält der Gefässspasmus den hohen Blutdruck aufrecht.

---

1) Zwei weitere Todesfälle sind hier nicht mitgerechnet, da sie nicht streng hierher gehören. Der eine hatte eine schwere eitrige Mediastinitis von einer Angina ausgehend, der andere starb an einer diffusen eitrigen Peritonitis nach der Nierendekapsulation.

Galopprhythmus ist bei diesen Hochdruckfällen etwas Häufiges. Eklamptische Urämie sahen wir wieder öfter auftreten, dreimal als die Diurese schon im Gange war, einmal zur Zeit der Oligurie.

Stets ging eine besondere Blutdrucksteigerung den Anfällen vorher (bis über 200 mm Hg). Vor- und nachher konnte das Sensorium ganz klar sein. Einmal ging den Anfällen schon eine halbtägige Amaurose vorher, die bald nach den Anfällen wieder schwand. Die Zuckungen begannen gewöhnlich mit einem starken Nystagmus, dann kamen die Zuckungen auf der Seite des Nystagmus und dann erst allgemeine Zuckungen. Erst langsam setzte nach dem Anfall die Atmung wieder ein. Solche Anfälle stellen eine starke Belastung des Herzens dar. Der Gesamtverlauf der Krankheit wurde in unseren Fällen durch die Urämie nicht beeinflusst. Die Urämie ist ein Ereignis, das in keiner Abhängigkeit von der Schwere des Falles zu stehen scheint und prognostisch keine Bedeutung hat. Gerade die Urämiefälle sahen wir öfter besonders rasch genesen.

Wir haben für die Urämie als Ursache eine spastische zu Ischämie führende Verengerung der Hirngefässe angenommen und Hirnödem und vermehrten Hirndruck als begünstigend angesehen. Volhard legt das grössere Gewicht auf das Oedem. Die Frage ist noch nicht geklärt.

Der Augenhintergrund wurde in vielen unserer Fälle von unserem Augenarzt Herrn Stabsarzt Dr. Kraus geprüft. Volhard meint, die Netzhaut gebe einen getreuen Spiegel der Niere wieder, und er hat da, wo man eine Ischämie der Glomeruli annehmen musste, die arteriellen Gefässe des Auges hochgradig verengt gefunden. Bei unseren Fällen konnte das nicht gefunden werden. In mehreren Fällen mit sehr hohem Blutdruck und einmal auch zwischen zwei urämischen Anfällen und in einem anderen Fall bei urämischer Amaurose waren die Netzhautarterien eher weiter als normal. Einmal wurde ein leichtes Oedem der Papille gefunden. Es scheint also, dass die Netzhautgefässe sich nicht notwendigerweise an dem Spasmus beteiligen müssen.

Die Beobachtungen, die wir über Beschaffenheit, Menge und spezifisches Gewicht des Harns und über die Funktion der „Kriegsniere" gemacht haben, hängen so eng mit dem Behandlungsverlauf zusammen, dass wir sie in einem gemeinsamen Abschnitt erwähnen wollen.

Die Menge des Harns hängt ab von dem Angebot, welches der Niere gemacht wird, und von dem, was sie damit leisten kann. Sie ist also von sehr vielen Faktoren abhängig, von der Flüssigkeitsaufnahme, von der Oedemtendenz, von der Blutzirkulation in der Niere und von dem Zustand der sekretorischen Apparate. Diese Faktoren arbeiten eng ineinander und es ist im Einzelfall schwer, den Anteil jedes einzelnen zu bestimmen.

Auch bei völliger renaler Suffizienz kann es bei starker Oedemtendenz zu einer erheblichen Einschränkung der Harnmenge kommen, weil

das Wasser in die Gewebe geht und das Angebot an die Niere gering wird. In solchen Fällen konnten wir öfter zeigen, dass rasch aufgenommenes Wasser gut ausgeschieden wird, während verzettelt getrunkene Flüssigkeit retiniert wurde. Bei der raschen Aufnahme können die Gewebe mit der Oedembildung offenbar nicht nachkommen und das Angebot an die Niere wird ein grösseres.

Besteht auch eine renale Störung der Ausscheidung, so wird dadurch die Urinmenge noch weiter vermindert und die Oedembildung begünstigt, da mehr Wasser für sie verfügbar wird. Zunehmendes Oedem und eventuelle Hydrämie erschweren den Kreislauf und wirken dann auch auf diesem Wege verschlechternd auf die Diurese ein. Dadurch ist der Weg für eine Behandlung gegeben. Diese muss das Oedem vermindern und die Nierenfunktion und den Kreislauf wieder herstellen.

Nachdem schon früher die Flüssigkeitsbeschränkung in der Therapie dieser Zustände eine Rolle gespielt hatte, wurde diese Forderung in den letzten Jahren von Volhard zu einem gründlich durchgearbeiteten Behandlungsplan ausgebildet, welchen er am Warschauer Kongress und in verschiedenen Vorträgen mitteilte und den er ausführlich in seinem Lehrbuch (Handb. der inneren Med. von Mohr und Stähelin, Bd. 3) darlegt.

Dieser Behandlungsplan baut sich auf den Anschauungen Volhard's über die Pathogenese dieser Zustände auf. Volhard nimmt an, dass es sich bei der akuten diffusen Glomerulonephritis, zu der auch die Kriegsniere gehört, um eine funktionell bedingte Ischämie der Glomeruli handelt, welche bei längerem Bestehen zu zunehmenden organischen Veränderungen an den Glomeruli und den von diesen versorgten Tubuli führt, wodurch dann die verschiedenen Bilder der nicht ausgeheilten Form dieser Krankheit entstehen. Er sieht also die erste Ursache nicht in einer Entzündung, sondern in einer Ischämie mit ihren Folgen. Je eher diese Ischämie, der die Drosselung der Glomeruli zu Grunde liegt, wieder einer Durchblutung Platz macht, um so geringer sind die anatomischen Veränderungen und um so grösser ist die Wahrscheinlichkeit voller Heilung. Wie er sich die Beziehung dieser Ischämie zur Blutdrucksteigerung denkt, wurde oben ausgeführt. Die Ischämie der Glomeruli führt vor allem zu verminderter Wasserausscheidung. Der noch produzierte Harn ist tubuläres Produkt. Die Tubuli produzieren einen sehr hoch konzentrierten, aber spärlichen Harn (spez. Gew. bis 1040). Durch die hohe Konzentration bringen sie aber trotzdem in der Regel die festen Stoffe genügend heraus und gemessen am Reststickstoffwert kommt es selten zu einer erheblicheren Retention. Erst wenn auch die Tubuli insuffizient werden, kommt das, was Schläyer die tubuläre Hyposthenurie nannte, es kann nicht mehr konzentriert werden und Niereninsuffizienz ist die Folge.

Die Therapie Volhard's will die weitere Oedembildung hemmen, das Herz entlasten und die pathogenetische Drosselung der Glomeruli

sprengen. Das erreicht er durch Fasten und den Wasserversuch, eventuell mit Unterstützung von Punktionen und Strophanthin.

Die theoretischen Unterlagen dieser Therapie Volhard's mögen angreifbar sein, seine Ansichten über die Ischämie und den Blutdruck und den tubulären Harn mögen manche Einwände zulassen, von dem eminenten Wert dieser Therapie selbst aber haben wir uns bei dem grossen Material unserer Nierenstation während bald drei Jahren völlig überzeugen können. Die Volhard'sche Therapie hat noch viele Gegner und oft bekommt man zu hören, dass auch nach dem alten Regime mit blander Mehlmilchkost und beliebiger Flüssigkeitszufuhr gute Resultate erzielt wurden. Andere wieder stehen zwar im Prinzip auf dem Volhard'schen Standpunkt, halten aber eine so rigorose Einschränkung der Flüssigkeit nicht für nötig, wobei sie sich vielfach nicht ganz im Klaren sind, wie Volhard eigentlich vorgeht, und meinen, Volhard würde jetzt jeden Nierenkranken mit Oedem bis zu dessen Verschwinden hungern und dursten lassen. Auch mit Fasten und Wasserstössen kommt nicht in jedem Falle die Diurese in Gang, man darf aber wegen solcher Versager nicht gleich gegen Volhard sein, denn Volhard selbst kennt diese Fälle gut und geht auf sie in seiner Abhandlung ein.

Die Mehrzahl der Kriegsnephritiker wird zweifellos gesund, wenn man sie nur ins Bett legt und die Flüssigkeitszufuhr kann höchstens die Zeit bis zur Heilung, aber nicht den definitiven Ausgang beeinflussen. Es bleibt aber eine Gruppe von Fällen, wo die Bettruhe allein nicht genügt und wo die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr eine grosse Rolle spielen, und es vergeht keine Woche, wo wir uns davon nicht in höchst eindrucksvoller Weise überzeugen können. Die Domäne der „Hunger- und Durst"-Behandlung sind die frischen Fälle, wo die Atemnot im Vordergrunde steht. Die Atemnot ist zum grossen Teil kardial, zum Teil durch Zwerchfellhochstand, Bronchitis und Oedem bedingt und erreicht oft höchste Grade, so dass die Kranken schwer atmend mit laut hörbarem Giemen und quälendem Hustenreiz aufrecht im Bett sitzen und nach Luft ringen. Durch Flüssigkeitszufuhr wird das Oedem zunehmen, das Herz weiter belastet werden und die Atmung noch mehr erschwert werden, ohne dass ein Nutzen der Flüssigkeitszufuhr ersichtlich wäre. Von Durchspülung kann nicht die Rede sein, weil die Urinmenge in diesen Fällen meist sehr gering ist und durch Wasserzufuhr nicht erhöht wird. Gerade in diesen Fällen ist die möglichst völlige Abstinenz ein dringliches Verlangen und zwar zunächst wegen des Herzens. Eine Karellkur ist gut, aber noch besser ist es, garnichts zu geben. Die geringe Einschmelzung von Körperdepots spielt keine Rolle, wo es sich höchstens um einige Tage voller Abstinenz handelt.

Dass eine wenn auch geringe Nahrungsaufnahme suggestiv günstig auf die Kranken wirken soll, konnte uns nicht ausschlaggebend sein. Wir suggerierten unsere Kranken eben im anderen Sinne und hatten nie

Schwierigkeiten. Der Erfolg des Fastens bei solchen Dyspnoeischen ist wirklich schön. Meist schon am anderen Tag hat die Atemnot beträchtlich nachgelassen und das Gewicht abgenommen, trotzdem der Harn in so schweren Fällen sehr spärlich zu sein pflegt. Nach 2—3 Tagen war bei ruhiger Rückenlage in der Regel auch bei anfangs stark dyspnoeischen Kranken die Atemnot verschwunden und dann fingen wir an, die Entwässerung durch Schwitzprozeduren zu unterstützen. Von Herzmitteln haben wir meistens Abstand genommen, nur wenn der Puls über 60 bis 70 war, machten wir einen Aderlass ($^1/_2$ Liter) und eine Strophanthininjektion und gaben auch Sauerstoff. Ausserdem wurde ein Pleurahydrops möglichst durch Punktion entfernt.

Ueber das Verhalten des Pulses und die ominöse Bedeutung seines Steigens haben wir schon oben gesprochen. In einem Fall, der durch besonders reichlichen Pleurahydrops (es wurden in 8 Tagen 9 Liter nur aus der einen Brusthöhle punktiert) ausgezeichnet war, ging der Puls immer wieder in die Höhe unter stärkster Dyspnoe mit Lungenödem, bis schliesslich unter Fasten, reichlich Strophanthin, Sauerstoff und Punktionen Beruhigung eintrat. Gibt man solchen Kranken willkürlich zu trinken, so nimmt das Oedem zu, es kommt leicht zu Bronchopnemonie, der Puls steigt und es tritt der Zustand ein, wie ihn Fall 6 schildert.

Sobald die Atmung ruhig und die grösste Gefahr vom Herzen beseitigt war, fingen wir an, Nahrung zuzuführen und gaben 2—3 Butterbrote am Tag, deren Verbrennungsprodukte keine besondere Belastung darstellen und deren Kalorien doch wesentlich einsparen helfen. Die strenge „Hunger und Durstkur“ führten wir also in der Hauptsache wegen des Herzens durch und lösten sie durch eine strenge Trockenkost ab, sobald das Herz dies erlaubte.

Die weitere Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr richtete sich nun ganz nach der Diurese. Die schärfste Kontrolle bildete dabei die tägliche Wägung morgens nüchtern. Ein ödematöser Nierenkranker muss vom ersten Tag ab abnehmen. Tut er dies nicht, so ist die Behandlung falsch und er muss weniger aufnehmen. In schweren Fällen blieben wir zunächst bei Butterbroten, gingen dann aber möglichst bald zu einer trockenen Kost über, die sich aus Brot, Butter und Brei, eventuell Gemüse zusammensetzte ohne sonstige Flüssigkeitszufuhr. Weitere Zulagen hingen vom Verhalten des Körpergewichts und der Diurese ab. Ist einmal die Diurese im Gang, so ist es nicht mehr nötig, zu streng mit der Kost zu sein, wenn nur die Oedeme weiter schwinden und das Gewicht abnimmt. Eine gewisse Flüssigkeitsgabe wirkt dann womöglich sogar günstig auf die Diurese ein. Häufig konnten wir beobachten, dass die Fastenkur namentlich in ganz leichten Fällen zu lange durchgeführt wurde bis über das Schwinden der Oedeme hinaus. Das ist eine Belastung für die Niere, die dann einen sehr konzentrierten Harn liefern

muss und es kommt leicht zu stärkerer Blutbeimengung, die bei vermehrter Harnmenge wieder schwindet.

Das Einsetzen der Diurese hängt nach Volhard mit der Oeffnung der gedrosselten ischämischen Glomeruli zusammen. Volhard stellt sich vor, dass eine einmalige grosse Wasserzufuhr diese Drosselung sprengen und die Diurese erzwingen kann. Er nennt dies den „Wasserstoss“. Zunächst liegt ein gewisser Widerspruch darin, dass man einerseits dursten lassen und dann gleich 1—2 Liter Wasser zuführen soll. Wenn wir uns aber an die erwähnten und früher (Deutsches Arch., Bd. 122) ausführlich geschilderten Fälle erinnern, wo verzettelt aufgenommene Flüssigkeit retiniert, rasch aufgenommene ausgeschieden wurde, so wird die Wirkung des Wasserstosses verständlicher. Durch die rasche Aufnahme bei nüchternem Magen bekommt die Niere ein plötzliches grosses Angebot und wir konnten sehr oft sehen, dass damit die vorher schlechte Diurese in Fluss kam.

Zu früh darf man den Wasserversuch (W.-V.) nicht machen, sonst wirkt er nicht. In schweren Fällen mit Dyspnoe ist vor dem 3. bis 4. Fastentag nicht dazu zu raten. Nach dem Wassertrinken kann man häufig den Blutdruck steigen sehen. Bei negativem Ausfall lässt man weiter fasten und schwitzen, dann wird das Gewicht nicht zunehmen und macht nach einigen Tagen einen zweiten und eventuell später einen dritten Wasserversuch. Volhard empfiehlt dann Theophyllinnatrium (0,5—1,0) dazu zu geben.

Völlig gelungen ist der Wasserversuch nur, wenn in 4 Stunden die getrunkene Flüssigkeitsmenge wieder ausgeschieden wird. Dabei soll die grösste halbstündige Einzelportion 300—400 betragen und ein niederes spezifisches Gewicht (1000—1005) haben. Oft kommt es nur zu einer einmaligen hellen Urinportion mit niederem spezifischen Gewicht, dann stockt die Diurese wieder. Das ist auch schon günstig und gewöhnlich gelingt dann nach einigen Tagen der Wasserversuch vollständig. Mit dem positiven Wasserversuch kam die Diurese nicht immer bleibend in Gang. Nach dem Wasserversuch wurde der Harn wieder spärlich und konzentriert, entweder durch erneute Glomerulusdrosselung oder weil extrarenal noch kein Wasser mobilisiert wurde. Ein neuer Wasserversuch konnte dann die Entscheidung bringen, es konnte aber auch lange Zeit so fort gehen, dass mit dem Wasserversuch immer Diurese da war und dazwischen Oligurie.

In anderen Fällen kam die Diurese einige Tage in Gang, stockte dann wieder und der vorher schon positive Wasserversuch wurde wieder negativ und es folgte womöglich ein langes Stadium, wo die Diurese nicht in Fluss zu bringen war.

Zur Unterstützung der Fastenkur und der Diurese hat sich die direkte Entleerung der Oedeme in geeigneten Fällen weiterhin sehr be-

währt. Bei einem Fall, der wochenlang in einem anderen Lazarett mit reichlicher Flüssigkeit zum „Durchspülen“ behandelt worden war, konnten wir unter Trockenkost und Skarifikationen die Diurese bald in Gang bringen und bei kalorienmässig ausreichender Ernährung einen Gewichtsverlust von 29,4 kg bis zur völligen Entwässerung erzielen. Die Technik der Skarifikationen, wie wir sie üben, haben wir in der Münch. med Wochenschr., 1917, Nr. 45 beschrieben.

Die Nierendekapsulation haben wir zweimal ausführen lassen. Beide Male kam nach dem Eingriff die Diurese in Gang. Der eine Kranke starb an einer eitrigen Peritonitis und wir haben seither keine weitere Dekapsulation mehr machen lassen.

In der Frage der Diuretika, vor deren Gebrauch wir früher warnten, haben wir unter dem Eindruck der überraschenden Erfolge grosser Harnstoffgaben in ausgewählten Fällen unseren Standpunkt geändert. Die Domäne der Harnstofftherapie (bis zu 3 mal 20 g pro die in Wasser gelöst) scheinen die Fälle mit stark nephrotischem Einschlag und guter N-Ausscheidung (v. Monakow, Volhard u. a.) zu sein, entsprechend dem Satz von F. v. Müller, dass man therapeutisch am besten an demjenigen Organ oder derjenigen Funktion ansetzt, welche am wenigsten gestört sind. Es scheint, dass der Harnstoff besonders auf die Tubuli wirkt und diese zur Maximalleistung anregt, während die Wirkung auf die Glomeruli eine geringe ist. Man kann oft sehen, dass bei einem Kriegsnierenkranken mit spärlicher Diurese die Harnmengen unter Harnstoff beträchtlich steigen und ist dann verleitet, dies als wesentliche Besserung anzusehen, da bei einem solchen spontanen Ansteigen der Diurese dies ein Ausdruck der wiederhergestellten Glomerulifunktion zu sein pflegt, die sich dann auch meist im Gelingen des Wasserversuches äussert.

Bei diesen Harnstoffdiuresen ist das aber meist nicht der Fall, und der Wasserversuch gelingt genau so wenig wie vorher und nach Weglassen des Harnstoffs sinkt die Diurese wieder auf die alte Tiefe. Je stärker die Tubuli an der Oligurie beteiligt sind, um so wirksamer ist der Harnstoff, deshalb die ausgezeichnete Wirkung bei reinen Nephrosen, von der Volhard berichtet. Im akuten Stadium der Kriegsniere haben wir den Harnstoff bald wieder verlassen, nachdem wir uns von seiner Scheinwirkung dabei überzeugt hatten, aber bei hartnäckigeren Fällen mit vorherrschend nephrotischem Einschlag haben wir wiederholt seine günstige Wirkung kennen gelernt.

Auch Digitalis und Diuretin möchten wir nicht mehr so verwerfen wie früher. Meist haben sie zwar gar keinen Einfluss auf die Diurese, aber in mehreren Fällen, wo unter Trockenkost und Schwitzen zwar die Oedeme geschwunden waren, aber eine hartnäckige Oligurie bestehen blieb, kam doch in nicht misszudeutender Abhängigkeit nach mehrtägiger

Digitalisdiuretingabe die Diurese endlich im Gang und der Wasserversuch wurde erledigt.

Thyreoidin wurde in 3 Fällen versucht, darunter in dem einen, wo dann Digitalis-Diuretin half, und hatte auch eine deutliche Wirkung, indem die Urinmengen von 600—800 ccm bis über 1000 ccm stiegen und nach Absetzen des Mittels wieder sanken. Eine entscheidende Wirkung konnten wir in den wenigen Fällen nicht beobachten.

Auch eine gute Diurese ist noch kein Beweis, dass die Nierenfunktion wieder normal ist. Auch bei 2—3 Litern Harn am Tag wird der Wasserversuch oft noch schlecht erledigt. In solchen Fällen sahen wir bei öfterer Wiederholung des Wasserversuchs eine immer bessere und oft überschiessende Erledigung.

Die eigentliche Nierenfunktionsprüfung kann erst mit Schwund der Oedeme stattfinden. Dass kein Oedem, auch kein Präödem mehr da ist, drückt sich am besten im Körpergewicht aus, das dann auch bei guter Diurese nicht weiter sinkt. In diesem Stadium ist die Nierenfunktion häufig eine ganz normale. Zur Prüfung verwandten wir die Kontrolle der 24 stündigen Einzelportionen nach Menge, spezifischem Gewicht und NaCl-pCt.-Werten bei Verabreichung der Schlayer-Hedinger'schen Probemahlzeit und den Wasserversuch und Konzentrationsversuch. Dabei bekamen wir mit der Probemahlzeit meistens kein besseres Urteil über das, was die Niere leisten kann, wie aus der Kombination von Wasserversuch und Konzentrationsversuch.

In manchen Fällen bleibt aber eine langdauernde Reizdiurese oder Rekonvaleszenzentenpolyurie, wo zwar der Wasserversuch gut oder überschiessend erledigt wird, der Konzentrationsversuch und die Probemahlzeit aber deutliche Störungen anzeigen. Es ist der Typus der Diurese, den Schlayer vaskuläre Hyposthenurie nennt und bei dem das spezifische Gewicht und die Menge der Einzelportionen nur wenig schwanken. Die mangelhafte Konzentrationsfähigkeit ist hier oft sehr ausgesprochen und um so mehr verwunderlicher, als vor dem Eintritt der Diurese der Harn ein sehr hohes spezifisches Gewicht hatte. Die Niere wird im Stadium der Oedemausschwemmung offenbar auf eine höhere Tourenzahl eingestellt, was der Schlayer'schen vaskulären Hyposthenurie entspricht und behält diesen Zustand noch über die Oedementleerung hinaus bei und findet auch bei starkem Dursten und hohem Angebot an harnfähiger Substanz ihre alte Fähigkeit zu konzentrieren nicht gleich wieder; so dass auch bei einer Tagesurinmenge unter 1000 ccm das spezifische Gewicht der Einzelportionen nicht wesentlich zu steigen braucht beim Konzentrationsversuch.

Analog ist der Ausfall der Probemahlzeit.

Erst nach längerer Zeit stellen sich wieder normale Verhältnisse ein.

Ueber die Frage, wie oft eine dauernde Störung der Nierenfunktion bei solchen Fällen zurückbleibt, müssen die Heimatlazarette berichten.

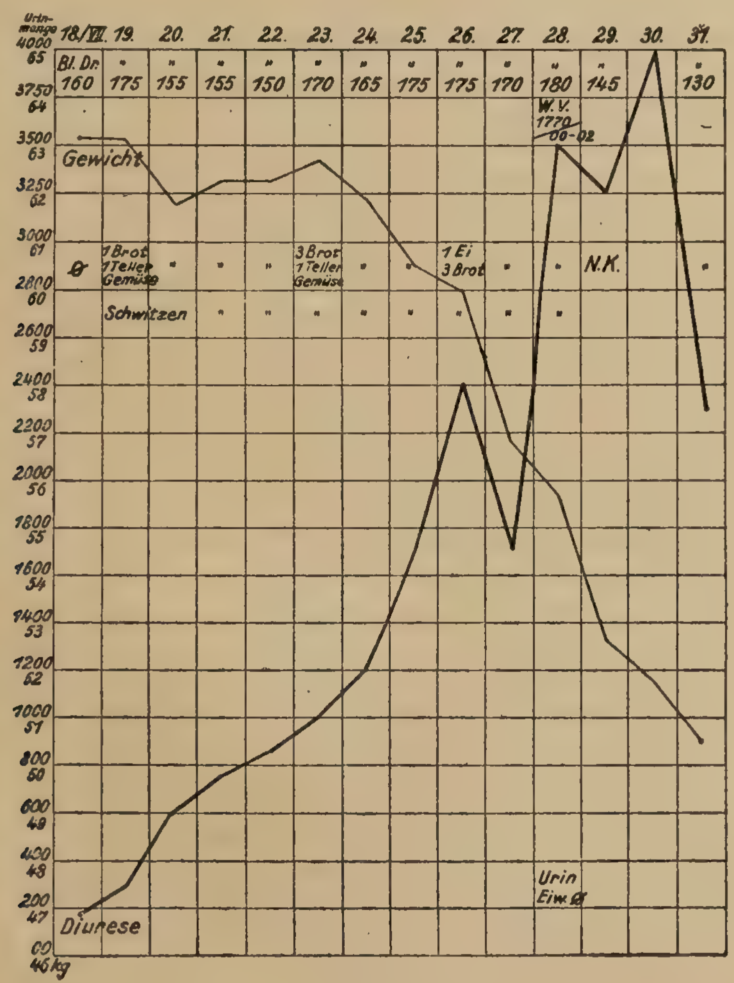
Klinische Beispiele.

Abkürzungen.

0	=	Keinerlei Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.
Tr.K.	=	Eine aus Brot, Butter und Brei, event. Gemüse bestehende Kost, ohne weitere Flüssigkeitsgabe.
Karell	=	4 × 200 Milch als gesamte Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr.
N.K.	=	Nierenkost, d. i. eine reichliche Mehl-Milch-Gemüsekost.
Bl. Dr.	=	Blutdruck, gemessen mit Hg-Manometer.
Schw.	=	Schwitzbad im elektrischen Glühlichtkasten.
W.V. 820/00—05	=	Es wurden nüchtern 1000 Tee getrunken und in den folgenden 4 Stunden 820 Harn gelassen. Spez. Gewicht der Einzelportionen 1000—1005.
K.V. 1018 (890)	=	Konzentrationsversuch, d. h. es wurde so lange gedurstet bei Fleischnahrung, bis die Urinmenge in 24 Stunden auf 890 sank. Das höchste spez. Gewicht in den Einzelportionen war dann 1018. Der K. V. wurde meist an den W. V. angeschlossen. (Siehe Strauss, Die Nephritiden.)
Urin makr.: S +	=	Der Urin sieht blutig aus.

1. Eintreten der Diurese mit einfacher Trockenkost.

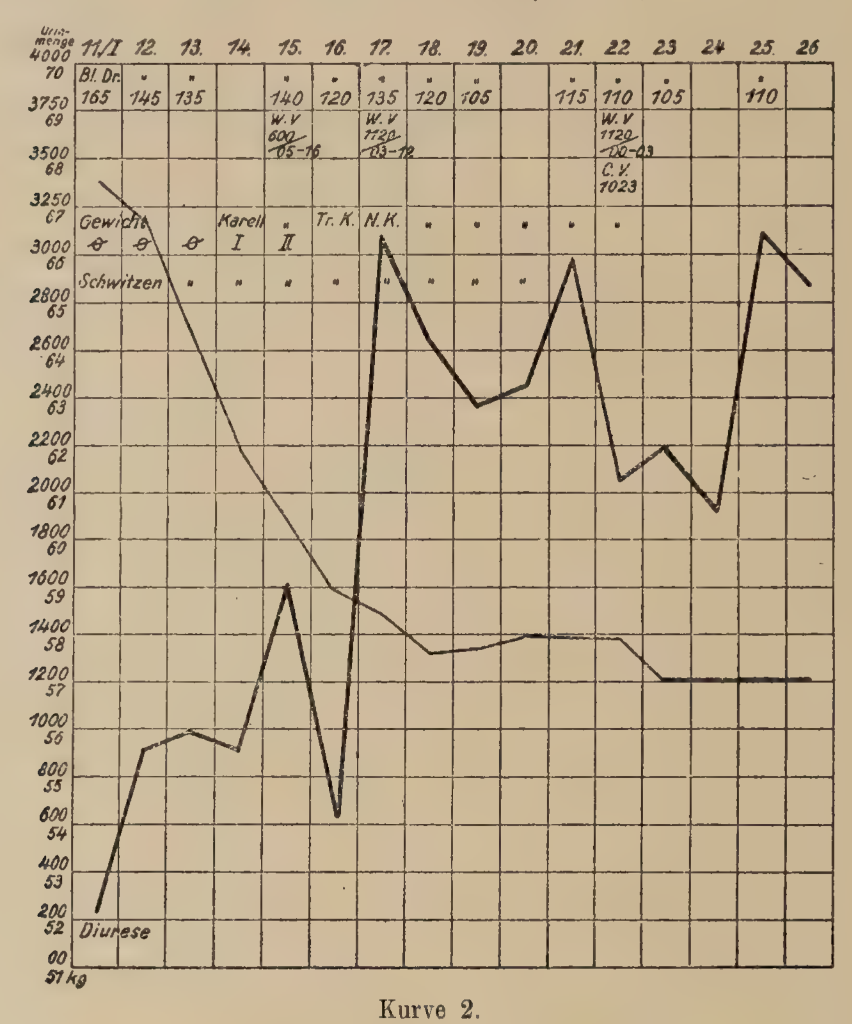
Fall 12. Arm.-Soldat F., aufgen. 18. 7. 1917. Gewicht 65,2 kg. Bl. Dr. 160 mm Hg. Oedem 12,7 kg. Dyspnoe +. Puls 50—60. Urin makr.: S + ?, mikr.: Zyl. +, S + +, Eiw. + $^1/_3$ Vol. (Verlauf siehe Kurve 1.)



Kurve 1.

2. Eintreten der Diurese unter Trockenkost (Fasten) und W.V.

Fall 13. Inf. N., aufgen. 11. 1. 1918. Gewicht 67,58 kg. Bl. Dr. 165 mm Hg. Oedem 10,5 kg. Puls 110. Dyspnoe +++. Urin hell, trüb, makr.: S 0, mikr.: Zyl. +, S +. Unter 3 „Hunger- und Durst-“ Tagen und anschliessender strenger Schonungskost rasches Verschwinden der Dyspnoe und Fallen des Pulses auf 50 (18. 1). Mit zwei W. V. ist die Diurese im Fluss. (Kurve 2.)



Kurve 2.

Fall 14. Kan. M., aufgen. 10. 12. 1917. Gewicht 83,63 kg. Bl. Dr. 175 mm Hg. Oedem 15 kg. Puls 50—70. Dyspnoe ++. Urin makr.: S +, mikr.: S ++, Zyl. +. Eiw. $^3/_4$ Vol. Strenge Schonungskost (2 Butterbrote, 250 Tee) und Pleurapunktion (1 Liter).

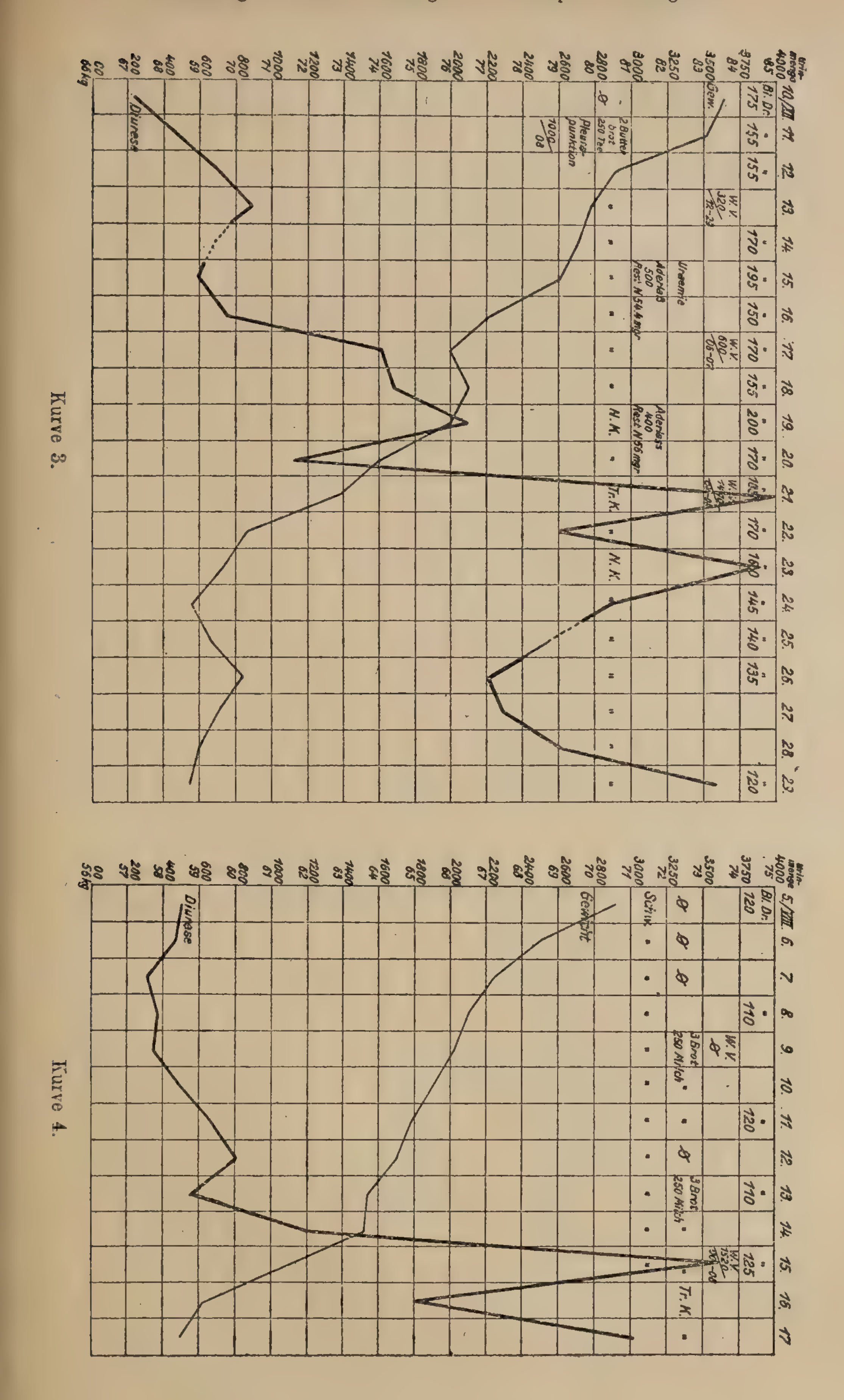
15. 12. Gewicht 79,0 kg. Bl. Dr. 195 mm Hg. Fünf eklamptisch-urämische Anfälle. Aderlass 500. Serum: Rest-N 54,4 mg. NaCl 0,645 pCt. Rote Blutkörperchen 4890000. Oligurie. Puls 100. Am 17. kommt die Diurese mit W. V. in Gang. Am 19. erneut Bl. Dr. 200. Starkes Kopfweh. Erbrechen. Aderlass. Serum: Rest-N 56 mg, NaCl 0,52 pCt. Rote Blutkörperchen 3840000. Keine Anfälle. Unter weiterer Diurese Sinken des Bl. Dr. und Oedemschwund. Nachdem wird eine Probemahlzeit normal erledigt. (Kurve 3.)

Fall 15. Fahrer V., aufgen. 5. 8. 1917. Gewicht 70,6 kg. Bl. Dr. 120 mm Hg. Oedem 12,1 kg. Puls 50—60. Dyspnoe ++. Urin makr.: S + ?, mikr.: Zyl. ++, S ++, Eiw. + (Kuppe). Strenge Schonungskost.

9. 8. W. V. 0. Gewicht 66,1 kg.

14. 8. Diurese steigt spontan an.

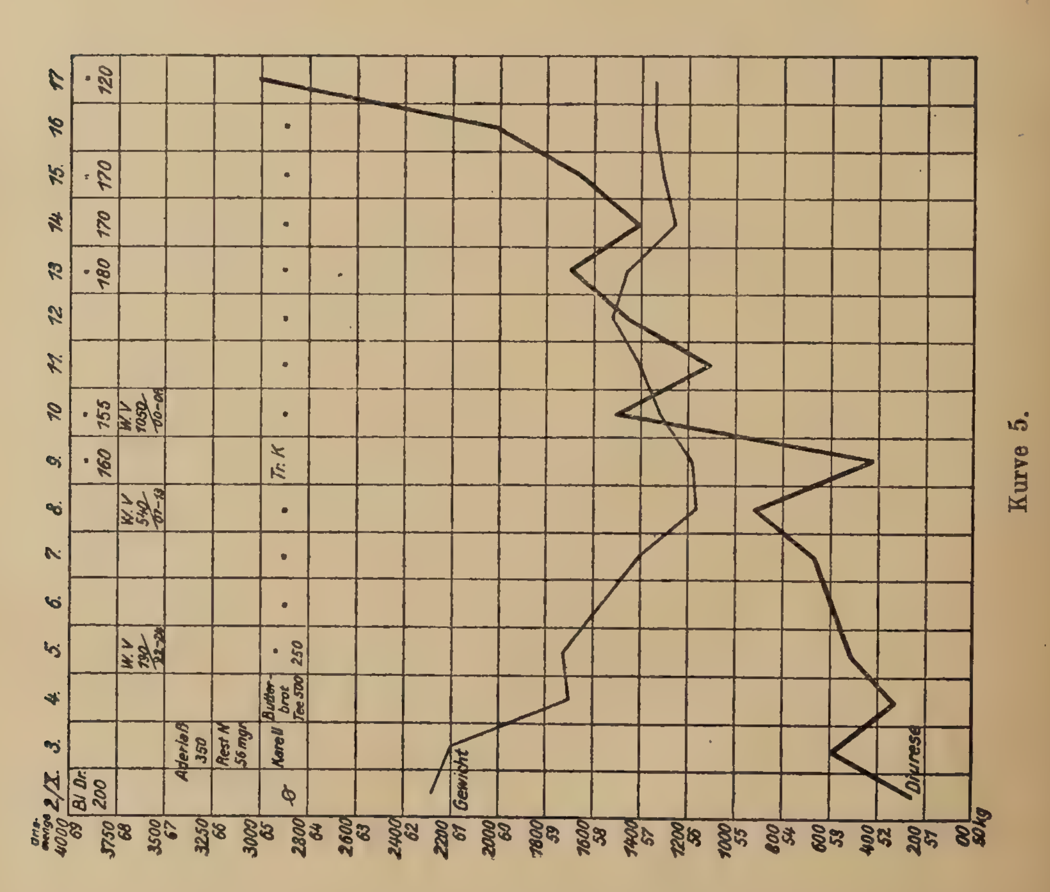
15. 8. W. V. überschiessend erledigt. Urin: Eiw. 0. (Kurve 4.)



Kurve 3.

Kurve 4.

Kurve 6.



Kurve 5.

Fall 16. Kan. M., aufgen. 2. 10. 1917. Gewicht 61,4 kg. Bl. Dr. 200 mm Hg. Oedem 6,0 kg. Puls 65. Dyspnoe 0. Urin makr.: schmutzig-braun, mikr.: Zyl. + +, S +, Eiw. + (erstarrt). Aderlass 350. Serum: Rest-N 56 mg, NaCl 0,66 pCt. Strenge Schonungskost. Dabei fortlaufende Gewichtsabnahme. Die Diurese kommt mit dem dritten W. V. in Gang. Am 23. niedrigstes Gewicht (55,4 kg). Bl. Dr. 200. Urin hell, klar, Eiw. + (Trübung). (Siehe nebenstehende Kurve 5.)

Fall 17. Gefr. W., aufgen. 5. 12. 1917. Gewicht 81,6 kg. Bl. Dr. 150 mm Hg. Oedem 9,65 kg. Dyspnoe gering. Puls 60. Urin makr.: 0, mikr.: S + (spärlich), Zyl. +. Trockenkost.

Kurve 6 zeigt, wie mit dem W. V. die Diurese immer ansteigt und dann wieder sinkt. Mit dem W. V. gibt es einen hellen, leichten Harn, danach wieder Oligurie bei hohem spez. Gewicht (extrarenale Retention).

Erst am 18., als die Oedeme fast ganz ausgeschieden sind, kommt die Diurese bleibend in Gang und der Bl. Dr. sinkt. Funktionsprüfung gut erledigt. Urin hell, klar, Eiw. + (Spur). (Siehe nebenstehende Kurve 6.)

3. Eintreten der Diurese mit Skarifikation.

Fall 18. Füs. St., aufgen. 15. 6. 1917. Gewicht 73,3 kg. Bl. Dr. 115 mm Hg. Oedem 10,7 kg. Dyspnoe 0. Puls 70. Urin: Eiw. $^{3}/_{4}$ Vol., makr.: S 0, mikr.: S +, Zyl. + +. Unter Trockenkost und Hungertagen nebst Pleurapunktion nimmt das Gewicht langsam ab, die Diurese steigt aber auch unter W. V. und nach Diuretin nicht über 700. Bl. Dr. max. 155.

Am 11. 7. (Gewicht 73,5 kg) werden die stark geschwellten Beine skarifiziert. Nun steigt die Diurese langsam an.

21. 7. W. V. 360 (1018). Tagesharn 1860.

29. 7. Gewicht 65,8 kg. W. V. 1210 (00—06). Tagesharn 4030. Urin: Eiw. + (leichte Trübung).

Diese günstige Beeinflussung der Diurese durch direkte Oedementleerung konnten wir öfter beobachten. Die Fälle sollen eine spezielle Darstellung finden in einer Doktordissertation.

4. Eintreten der Diurese unter Digitalis-Diuretin.

Fall 19. Krankenw. D., aufgen. 4. 8. 1917. Gewicht 52,0 kg. Oedem 6 kg. Bl. Dr. 160 mm Hg. Urin: Eiw. $^{1}/_{3}$ Vol., makr.: S 0, mikr.: S +, Zyl. +. Puls 50. Trockenkost.

5. 8. W. V. 100/25. Tagesharn 350/25.

8. 8. Sehr starkes Kopfweh. Lumbalpunktion. Druck 200. Bl. Dr. 180. Gewicht 48,0 kg. Urin makr.: S +.

11. 8. Bl. Dr. 190. Kopfweh. Aderlass. Serum: Rest-N 59,5 mg. Gewicht 47,4 kg. Nierenkost.

18. 8. Gewicht 47,6 kg. Grösste Tagesurinmenge bisher 500. Oedem 0.

18. bis 22. 8. Digitalis 0,3, Diuretin 3,0 p. d. Dabei steigt die Diurese und ein W. V. am 23. wird überschiessend erledigt. Gew. min. 46,0 g. Bl. Dr. normal. Urin hell, klar, Eiw. + (Trübung).

Fall 20. Ldstm. M., aufgen. 6. 3. 1918. Gewicht 72,45 kg. Bl. Dr. 130 mm Hg. Oedem 15,5 kg. Puls 68. Dyspnoe +. Urin: Eiw. + $^{1}/_{2}$ Vol., makr.: S 0, mikr.: S +, Zyl. +. Fasten.

12. 3. Gewicht 67,75 kg. Harnmenge 600 ccm. W. V.: Aufnahme 1000 ccm. Ausscheidung 158 ccm in 4 Stunden. Spez. Gew. der Einzelportionen 1020—24.

14. 3. Urinmenge 440 ccm. Trockenkost.

18. 3. Die letzten 4 Tage 0,3 Digipurat, 3,0 Diuretin ohne Einfluss auf die Diurese. (Urinmenge 500 ccm.) Zweiter W. V.: Aufnahme 1000 ccm. Ausscheidung

79 ccm in 4 Stunden. Spez. Gew. der Einzelportionen 1016—28. Fortsetzung der Trockenkost. Schwitzen.

31. 3. Gewicht 65,4 kg. Die Diurese ist noch immer nicht im Gang. Maximale Urinmenge 700 ccm. Bl. Dr. 155 mm Hg. Urin makr.: S +, Eiw. $^3/_4$ Vol. Dritter W.V.: Aufnahme 1000 ccm. Ausscheidung 185 ccm in 4 Stunden. Spez. Gew. der Einzelportionen 1022—26. Erneuter Versuch mit Digitalis-Diuretin (0,3 Digitalis, 3,0 Diuretin p. d.).

An den folgenden Tagen sind nun die Harnmengen und das spez. Gewicht: 700/25, 785/22, 1170/18, 2570/15. Darauf bleiben die Medikamente weg. Die Diurese bleibt im Gang. Gewicht am 10. 4. 56,95 kg. Urin hell und klar, makr.: 0, Eiw. + (Kuppe). Oedem: 0. Bl. Dr. 100 mm Hg.

Fall 21. Fahrer Br., aufgen. 31. 8. 1917. Gewicht 66,9 kg. Oedem 12,4 kg. Bl. Dr. 125 mm Hg. Puls 60. Dyspnoe ++. Urin makr.: S 0, Eiw. $^1/_4$ Vol., mikr.: S +, Zyl. +++.

Unter Fasten und Trockenkost, Drainage der Oedeme und Wasserversuchen kam die Diurese Anfang Oktober in Gang, stockte aber immer wieder und ab 29. 10. sank die Harnmenge wieder unter 700 ccm. Das Gewicht war am 29. 10. 56,4 kg und am 6. 11. hatte er das niedrigste Gewicht mit 54,5 kg. Bis Anfang Januar blieb der Zustand nun stationär. Er hatte stets Harnmengen unter 1000 ccm, nur unter Thyreoidin stieg die Harnmenge einmal auf 1200 ccm. Der Blutdruck war normal und das spez. Gewicht des Harns hoch. Wasserversuche wurden ganz schlecht erledigt. Bei diesen kam es stets zu starker Schweissbildung und Kopfweh und zu beträchtlichem Ansteigen der Blutkonzentration. Rote Blutkörperchen: 8 Uhr 4,27, 10 Uhr 5,72, 12 Uhr 6,12 Mill.

Bei reichlicher Kost stieg das Gewicht langsam an, ohne Oedembildung.

Nachdem alle Mittel, die Diurese in Gang zu bringen, fehlgeschlagen waren, wurde am 3. 1. 1918 ein Versuch mit Digitalis-Diuretin begonnen mit dem Erfolg, dass die Harnmengen anstiegen und am 9. 1. ein W.V. gut erledigt wurde (Aufnahme 1000 ccm, Ausscheidung 1080 ccm in 4 Stunden, spez. Gewicht der Einzelportionen 1002—17), und dass nun auch nach Weglassen der Medikamente die Diurese im Gang blieb.

5. Eintreten der Diurese unter Harnstoff.

Fall 22. Inf. Sch., aufgen. 14. 12. 1917. Gewicht 77,18 kg. Bl. Dr. 125 mm Hg. Oedem 21,18 kg. Puls 52. Dyspnoe ++. Urin: Eiw. $^1/_4$ Vol., makr.: S 0, Urate +++, mikr.: Zyl. ++, S +. Strenge Schonungskost.

6. 1. 1918. Gewicht 70,47 kg. Die Urinmenge ist langsam auf 900 cm gestiegen. 6 W.V. waren negativ. Thyreoidin und Diuretin waren ohne Erfolg geblieben. Bl. Dr. max. 175 mm Hg. Blasses, nephrotisches Aussehen. W.V.: Aufnahme 1000 ccm. Ausscheidung in 4 Stunden 268 ccm. Spez. Gew. der $^1/_2$ Stundenportion 1017—20.

7. bis 12. 1. Harnstoff: 2 mal 1 Essl. p. d. Harnmengen: 1120, 1320, 1920, 2110, 2140, 2000 ccm. Nach Absetzen des Harnstoffs sinkt die Diurese sofort wieder bei sonst gleicher Kost (reichlich Tr. K.). Harnmengen: 1550, 1140, 1210 ccm.

14. 1. W.V.: Aufnahme 1000 ccm. Ausscheidung 350 ccm. Spez. Gew. der $^1/_2$ Stundenportionen 1018. Gewicht 65,6 kg. Tagesurin 1140 ccm.

15. 1. Erneute Harnstoffgabe (4 mal 1 Essl.). Dabei steigt die Diurese in 2 Tagen wieder über 2 Liter, und unter fortdauernder Harnstoffgabe bei gleichzeitiger reichlicher Ernährung sinkt das Gewicht auf 58,0 kg. Oedem 0. Pat. erholt sich gut.

2. 2. Absetzen des Harnstoffs. Die Diurese bleibt im Gang. Bl. Dr. 90 mm Hg. Funktionsprüfungen: W. V.: Aufnahme 1000 ccm. Ausscheidung 1155 ccm in

4 Stunden. Spez. Gew. der $^1/_2$ Stundenportionen 1002—10. K. V.: Spez. Gew. max. 1018 bei einer Tagesurinmenge von 890 ccm. Probemahlzeit: Spez. Gew. 1012—1014. NaCl 0,6—0,75 pCt.

6. Nierenfunktionsprüfungen mit W.V., K.V. und Schlayer-Hedinger'scher Probemahlzeit.

Fall 23. Arm.-Sold. K., aufgen. 1.5.1918. Gewicht 81,3 kg. Bl. Dr. 135 mm Hg. Dyspnoe ++. Oedeme 21 kg. Urin makr.: S +, Eiw. + ($^3/_4$ Vol.), mikr.: Zyl. ++, S ++. Urinmenge am 1. und 2. 5. etwa 500 ccm.

Unter Harnstoff (40 g) stieg am 3. und 4. 5. die Diurese auf 1790 ccm, ein W.V. am 5. 5. nach Weglassen des Harnstoffs wurde aber schlecht erledigt bei einer Tagesurinmenge von 780 ccm (Aufnahme 1000 ccm, Ausscheidung in 4 Stunden 228 ccm, spez. Gew. der $^1/_2$ Stundenportionen 1016—24).

Unter erneuter Harnstoffgabe stieg am 7. 5. die Diurese wieder an und blieb unter Harnstoff auch hoch (1700—2600), als am 9. 5. eine Pneumonie des linken Unterlappens auftrat. Am 11. 5. wurde der Harnstoff weggelassen und die Diurese sank sofort wieder (1250, 730).

Erneute Harnstoffgabe am 13. 5. bei noch hochfiebernder Pneumonie (Temp. 39,5°) hatte keinen Erfolg (Urinmenge 630 ccm).

Am 14. 5. kritisierte die Pneumonie und vom 16. bis 20. 5. stieg nun die Diurese allmählich an auf 2500 ccm und blieb hoch.

Am 29. 5. war das niedrigste Körpergewicht erreicht (63,55 kg) als Zeichen der völligen Entwässerung. Der Allgemeinzustand war gut. Bl. Dr. 110 mm Hg. Urin makr.: S + (leicht), Eiw. + (starke Trübung). Urinmenge ca. 3000 ccm. Funktionsprüfung:

1. W.V.: Aufnahme 1000 ccm 8 Uhr. Ausscheidung 1000 ccm in 4 Stunden. Spez. Gew. der $^1/_2$ Stundenportionen 1004—08. Grösste $^1/_2$ Stundenmenge 160 ccm.

2. K.V.: Tagesurinmenge (8 Uhr bis 8 Uhr) bei trockener Fleischkost und Schwitzen 700 ccm. Max. spez. Gewicht der Einzelportionen **1012**.

Einzelportionen.

Datum	Zeit	Menge	Spez. Gewicht
3. 6. 18	12,00 Uhr	150 ccm	1011
	4,45 "	140 "	1011
	11,30 "	190 "	1012
4. 6. 18	3,35 "	130 "	1012
	6,45 "	90 "	1012

3. Probemahlzeit nach Schlayer-Hedinger.

Datum	Zeit	Menge	Spez. Gewicht	NaCl
6. 6. 18	7— 9 Uhr	255 ccm	1009	0,25 pCt.
	9—11 "	175 "	1010	0,3 "
	11— 1 "	155 "	1009	0,3 "
	1— 3 "	370 "	1008	0,4 "
	3— 5 "	400 "	1008	0,4 "
	5— 7 "	210 "	1009	0,25 "
	7— 9 "	250 "	1007	0,3 "
	9 Uhr abds. bis 7 Uhr morgens	1150 "	1007	0,25 "

4. Kontrolle der Einzelportionen bei gewöhnlicher Nierenkost.

Datum	Zeit	Menge	Spez. Gewicht
8. 7. 18	9,00 Uhr	320 ccm	1010
	12,00 „	300 „	1010
	2,00 „	270 „	1010
	4,30 „	420 „	1010
	7,30 „	440 „	1006
	9,50 „	300 „	1010
	11,30 „	220 „	1010
	4,00 „	340 „	1010
	6,40 „	210 „	1007

Diese Funktionsprüfungen zeigten, dass der Wasserversuch im ganzen zwar gut erledigt wurde, dass die grösste Halbstundenmenge aber niedrig war. Viel stärker trat die Insuffizienz der Niere beim Konzentrationsversuch zutage, wo bei starkem Angebot und sehr geringer Tagesurinmenge nur ein spezifisches Gewicht von 1012 erreicht wurde. In analoger Weise drückt sich die Insuffizienz bei der Kontrolle der Einzelportionen mit oder ohne Schlayer'sche Probemahlzeit aus. Auch hier das geringe Schwanken des spezifischen Gewichts und der NaCl-Prozente und die Hyposthenurie, d. h. die geringe Schwankung der Harnmengen nach Ruhe und belastender Zufuhr, und die fehlende Nachtruhe der Niere.

Analoge Beispiele besitzen wir viele. Es scheint, dass die Konzentrationsfähigkeit in solchen Fällen mit der Zeit sich bessert.

Zusammmenfassung.

Es werden die verschiedenen Ansichten über das Wesen der „Kriegsniere" erörtert und weitere Belege für die eigene Ansicht zu erbringen gesucht, dass es sich bei der Kriegsniere um eine allgemeine Erkrankung mit vorwiegender Beteiligung der Gefässe handelt, bei der Nieren- und periphere Gefässe für sich betroffen sind.

Es wird ein Fall erwähnt, der anfangs nur ödemkrank war ohne krankhaften Harnbefund und rasch geheilt und wieder entlassen wurde, nach einigen Wochen aber mit typischer „Kriegsniere" wieder kam.

Das seröse Oedem wird vom pseudochylösen Oedem streng abgetrennt und das erste als rein extrarenal, das andere als in einem Zusammenhang mit der Erkrankung der Tubuli stehend angesprochen.

Im Blut wurden starke Schwankungen der Konzentration gefunden, die auf einen gestörten Wasserwechel in den Geweben zurückgeführt werden und keine Gesetzmässigkeit zeigen.

Beim Wasserversuch kann es einmal zu Konzentration, einmal zu Verdünnung kommen und zwar unabhängig davon, ob der Wasserversuch gelingt oder nicht. Auch bei längst verschwundenem Oedem kann sich die Oedembereitschaft wieder zeigen, wenn man Natron gibt.

Die Blutdrucksteigerung bei der Kriegsniere wird als extrarenal bedingt aufgefasst.

Die Adrenalintheorie Volhard's findet Einwände. Es wurden starke Schwankungen im Blutdruck und keine Abhängigkeit des Blutdrucks von der Schwere der Nierenerkrankung beobachtet. Vor der Urämie gab es eine besondere Steigerung des Blutdrucks. Bei älteren Soldaten blieb häufig auch nach Wiederherstellung der Nierenfunktion eine langdauernde Blutdrucksteigerung bestehen. Der Tod im akuten Stadium ist meist ein Herztod. Ein Puls über 70 bei einem frischen Kranken mit Dyspnoe ist schon bedrohlich. Normal ist der ganz langsame Puls. Die Retinagefässe wurden in mehreren Fällen mit hohem Blutdruck und auch während der Urämie und auch bei urämischer Amaurose nicht verengt gefunden.

Die Volhard'sche Fastenkur wird nachdrücklich vertreten. Die ganz strenge Fastenkur kommt hauptsächlich bei den schweren Fällen mit vorherrschender Dyspnoe in Betracht. Ein ödematöser Nierenkranker muss vom ersten Tag ab abnehmen. Danach richtet sich die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr im weiteren Stadium. Direkte Entleerung der Oedeme, Wasserstösse, Harnstoff, Digitalis und Diuretin, und eventuell die Dekapsulation kommen weiterhin zur Anregung der Diurese in Betracht.

Nach Ausschwemmung der Oedeme bleibt öfters eine länger dauernde Akkommodationsschwäche zurück mit Polyurie, wo der Wasserversuch gut, der Konzentrationsversuch aber schlecht erledigt wird und wo die Kontrolle der Einzelportionen ber Schlayer-Hedinger'scher Probemahlzeit nur geringe Ausschläge zeigt.

XIX.

Aus dem Kreisspital Oberengadin, Samaden (Chefarzt: Dr. E. Ruppanner).

Leukozytenbefunde bei Parotitis epidemica.

Von

Dr. K. Zimmerli,
Assistenzarzt.

Vergleicht man die von den verschiedenen Autoren erhobenen Leukozytenbefunde bei Parotitis epidemica, so bekommt man leicht den Eindruck, diese Krankheit entbehre bezüglich ihres Blutbildes der Gesetzmässigkeit, welche andere spezifische Infektionskrankheiten aufweisen, denn die gefundenen Resultate differieren ganz wesentlich voneinander. Andererseits ist die Symptomatologie bei Mumps so typisch, dass man, sollten die hämatologischen Verhältnisse überhaupt von der Norm abweichen, a priori geneigt ist, einen charakteristischen Verlauf der Leukozytenbewegung zu erwarten, der dem jeweiligen Charakter der Epidemie entsprechend bald mehr, bald weniger scharf hervortreten, in den Grundzügen aber sich gleich bleiben müsste. Um diese festzustellen, empfiehlt es sich, da Klima, Ernährungsweise, körperliche Anstrengung, endlich Alter und Geschlecht die Blutgestaltung beeinflussen, solche Fälle zu untersuchen, bei denen diese Faktoren ein möglichst einheitliches Gepräge tragen. Dies trifft in weitgehendem Masse bei der Epidemie zu, die ich dieses Frühjahr zu beobachten Gelegenheit hatte. Alle Patienten waren Gebirgsinfanteristen des Auszugs, im Alter von 20 bis 32 Jahren. Im ganzen kamen über 70 in unsere Behandlung. Auf eine Anregung von Herrn Dr. Ruppanner habe ich bei 35 Mumpskranken Blutuntersuchungen vorgenommen. Diese 35 gehören der gleichen Kompagnie an, lebten also unter ganz gleichen äusseren Bedingungen. Ungefähr gleichen Alters, bei gleicher Ernährungsweise und körperlicher Betätigung, erkrankten sie im März und April 1917 alle in St. Moritz (Engadin) an Mumps und wurden uns meist schon am ersten oder zweiten Krankheitstage zugeführt. Die betreffende Kompagnie rekrutiert ihre Leute aus zwei Landwirtschaft treibenden Tälern des Kantons Graubünden.

Zur Schilderung der vorliegenden Epidemie diene folgendes: Sie ist der häufigen Orchitis wegen, die in über 30 pCt. aller Fälle auftrat, und meist mit hohem Fieber und stark gestörtem Allgemeinbefinden einherging, eine ernste zu nennen. Neben Orchitis, die zuweilen mit

Epididymitis vergesellschaftet war, konnte ich die meisten der bekannten Komplikationen, wie Erkrankung beider Tränendrüsen, der Glandula submaxillaris und sublingualis, der Schilddrüse, ferner Erscheinungen von Seiten des Abdomens, die auf eine Erkrankung des Pankreas hinwiesen, endlich sekundäre Komplikationen, wie periphere Neuritiden und Gelenkschmerzen beobachten.

Zur Technik meiner Blutuntersuchungen sei bemerkt, dass ich mich streng an die Vorschriften Naegeli's hielt. Die Blutentnahme geschah mit der Francke'schen Nadel nach warmem Handbad an der Fingerkuppe. Zur Zählung der Leukozyten wurde die Türk'sche Zählkammer benutzt, bei der 9 Thoma-Zeiss'sche Felder aneinandergereiht sind. Es wurden in jedem Falle sämtliche 9 Felder ausgezählt. Bei der Herstellung der gefärbten Präparate bediente ich mich ausschliesslich der Giemsafärbung, wobei je 400 Zellen notiert wurden. Bei allen Patienten habe ich auf diese Weise mindestens zweimal die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen und ihre Zusammensetzung bestimmt.

Was zunächst die Leukozytengesamtzahl betrifft, so fand Pick bei Mumps, mit und ohne Beteiligung der Hoden, auch bei hohem Fieber und stark gestörtem Allgemeinbefinden keine Leukozytose, ja oft eher eine Leukopenie, und hält dies differentialdiagnostisch für wichtig zur Unterscheidung der Mumpsorchitis von der gonorrhoischen Hodenaffektion. Auch Cabot und Arneth vermissen eine Vermehrung der weissen Blutzellen. Barach traf leukopenische Werte an. Marcovici notierte im ersten Stadium der Krankheit normale Zahlen, die meist an der unteren Grenze der Norm standen, in einem späteren Stadium dagegen Leukozytosen. Sacquépée konstatierte eine mässige Zunahme, und Naegeli spricht von einer deutlichen Leukozytose in der ersten Zeit, und von einer ansehnlichen in schweren Fällen, besonders bei komplizierender Orchitis. Auch nach Citron und anderen Autoren tritt bei Orchitis eine Hyperleukozytose auf. Nach Feiling besteht eine Leukozytose schon zu Beginn der Krankheit. Türk beschreibt einen Fall, bei dem 16000 weisse Blutkörperchen gezählt wurden. Noch wesentlich höhere Werte fand Curschmann bei einem 19jährigen Mädchen. Er zählte einmal 30000. Dabei war Patientin afebril. Bald darauf stieg diese Zahl auf 50000 und verminderte sich dann bei andauerndem Wohlbefinden und Fieberfreiheit auf 16000, wobei die einseitig erkrankte Parotis, zwar noch leicht vergrössert, aber indolent war.

Ich stelle der Uebersicht halber die Ergebnisse meiner Zählungen in Form einer Tabelle zusammen. Wo unter „Bemerkungen" nichts steht, ist Patient bei der zweiten Untersuchung mindestens eine Woche, häufiger schon länger fieberfrei, wobei die Drüsenschwellungen verschwunden oder nur noch angedeutet sind, mit anderen Worten, Patient kann als geheilt betrachtet werden, bzw. er befindet sich im Zustand vorgeschrittener Rekonvaleszenz. (Siehe umstehende Tabelle.)

Wir sehen, dass während der drei ersten Krankheitstage (Nr. 1 bis 15) eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Sinne einer Leukozytose fehlt. Die Leukozytenzahl hat vielmehr die Tendenz, auf subnormale Werte herabzusinken, ja zum Teil liegt eine ausgesprochene Leukopenie vor. Dabei ist die Höhe der Temperatur ohne Einfluss auf die der Leukozytenzahlen. Wir finden bei ansehnlichem Fieber ebensogut wie bei subfebrilen Temperaturen oder normaler Körperwärme niedrige Werte (vgl. 1, 4 und 7). Selbst eine Orchitis, die in diese

Lfd. Nummer	Name	Alter in Jahren	Krankheitstag	Temperatur	Zahl der Leukozyten	Lokalisation der Krankheit	Krankheitstag
1	T. G.	29	2	39,2	4 000	Parotitis beids.	9
2	B. M.	24	2	37,1	4 300	do.	19
3	Cl. Th.	28	2	38,6	5 300	Parotitis links, rechts beginnend	21
4	T. M.	20	2	37,4	4 500	Parotitis beids.	15
5	V. T.	25	2	37,1	4 800	do.	25
6	L. E.	21	2	37,0	3 800	Parotitis rechts, links beginnend	13
7	R. I.	27	2	37,0	5 000	Parotitis links	14
8	G. A.	20	2	38,1	6 700	Parotitis beids.	9
9	W. I.	23	2	38,2	6 500	Parotitis rechts, Konjunktivitis beids.	15
10	L. K.	26	3	38,4	5 500	Starke Parotitis beids., Orchitis links	22
11	Sp. C.	25	3	38,0	5 400	Parotitis beids., beids. Erkankung der Tränendrüse	31
12	V. Th.	25	3	37,9	4 000	Parotitis links, rechts beginnend	21
13	S. G.	23	3	39,1	4 000	Parotitis beids.	15
14	B. F.	29	3	37,1	7 600	do.	34
15	S. K.	22	3	37,3	7 600	do.	13
16	M. Z.	26	4	37,0	5 000	do.	15
17	M. B.	31	4	39,8	10 500	Parotitis beids., Orchitis rechts	17
18	P. F.	26	5	38,5	6 400	Parotitis beids., Orchitis links	22
19	T. H.	21	5	39,4	9 000	Parotitis und Orchitis links	7
20	H. L.	20	5	36,4	5 700	Parotitis rechts	17
21	Sc. C.	22	5	38,2	8 000	Parotitis links	28
22	D. I.	30	5	40,6	18 600	Parotitis und Orchitis beids.	18
23	T. C.	26	6	38,2	8 400	Parotitis beids.	21
24	A. A.	24	6	35,7	7 100	do.	17
25	D. L.	26	6	38,9	6 800	Parotitis beid., Orchitis rechts, Pankreatitis	20
26	Tr. G.	22	6	36,0	3 700	Parotitis links	32
27	L. B.	29	6	36,6	5 900	Parotitis rechts, links beginnend	18
28	D. C.	23	6	36,9	9 000	Parotitis beids.	17
29	N. P.	26	7	36,8	7 200	do.	18
30	C. P.	30	7	36,6	4 600	do.	21
31	M. G.	20	9	36,9	8 400	do.	21
32	H. A.	20	9	37,0	4 500	do.	18
33	S. P.	25	9	37,8	6 700	do.	19
34	B. S.	22	10	37,0	5 500	do.	18
35	F. L.	24	12	37,5	7 800	do.	20

Zeit fällt (Nr. 10), vermag, trotzdem der betreffende, akut entzündete Testikel Enteneigrösse übersteigt und stark druckempfindlich ist, bei 38,4 Temperatur die Zahl der weissen Blutkörperchen nicht in die Höhe zu treiben, sondern zeitigt sogar den recht bescheidenen Wert von 5500. Auch nach dem 3. Krankheitstag und bis in die zweite Woche hinein begegnen uns vereinzelt noch recht niedrige Zahlen, z. B. am 6. Krankheitstag 3700 und am 9. Krankheitstag 4500. Im allgemeinen ist jedoch im Vergleich zu früher eine Zunahme der Leukozytenzahl zu

Temperatur	Zahl der Leukozyten	Bemerkungen
36,8	8 200	—
37,0	9 400	—
37,1	8 400	—
37,0	8 400	—
37,0	17 000	Am 9. Krankheitstage Orchitis rechts. In der Folge hohe Temperaturen bis zum 16. Kranheitstage, seither nie über 37⁰.
36,1	8 400	—
36,1	10 100	—
36,8	7 800	Rechts noch geringe, aber nicht druckempfindliche Schwellung.
36,4	11 000	—
36,5	12 000	Am 5. Krankheitstage beginnende Orchitis rechts. Am 8. Krankheitstage bei 40,5 Temperatur. 9800 Leukozyten. Vom 10. Krankheitstage an fieberfrei.
37,0	7 500	Am 14. Krankheitstage Schwellung der Gl. submaxillaris beids. Seit 1 Woche unter 37⁰ Temperatur.
36,9	8 800	Am 6. Krankheitstage Orchitis links, am 8. 39,7 Temperatur und 6000 Leukozyten, am 11. Temperaturabfall. Seither fieberfrei.
37,2	9 700	—
36,6	9 300	Am 10. Krankheitstage Schwellung der Gl. submaxillaris, am 14. Orchitis links. Seit gut 2 Wochen fieberfrei.
36,7	11 000	—
37,2	8 900	—
37,3	10 300	—
36,9	7 800	—
39,7	9 200	Am 6. Krankheitstage Orchitis links. Beide Testikel noch geschwollen.
36,5	7 600	Am 19. Krankheitstage beids. Erkrankung der Gl. submaxillaris und sublingualis, am 21. Orchitis links.
36,3	9 600	Am 9. Krankheitstage Orchitis rechts. Seit 1 Woche vollständig abgeschwollen und fieberfrei.
36,5	13 300	—
37,3	7 800	Am 8. Krankheitstage Schwellung der Schilddrüse.
36,3	9 600	—
36,6	6 500	Am 9. Krankheitstage Orchitis links. Seit 10 Tagen fieberfrei.
36,8	8 600	Am 9. Krankheitstage Orchitis rechts bei 38,8 Temperatur und 7100 Leukozyten. Am 32. Krankheitstage vollständig abgeschwollen und seit 21 Tagen fieberfrei.
36,5	7 500	Rechts noch leichte Parotisschwellung. Seit 2 Wochen fieberfrei.
36,6	11 100	Am 8. Krankheitstage leichte Druckempfindlichkeit und Schwellung des linken Testikels, die schnell wieder verschwindet.
37,9	5 600	Am 19. Krankheitstage Orchitis links.
36,8	8 900	—
36,9	9 600	—
37,0	5 200	—
36,8	10 100	Am 10. Krankheitstage Erkrankung der Gl. sublingualis rechts und der submaxillaris beids.
36,8	7 600	—
37,2	7 500	—

verzeichnen, die normale Höhe erreicht, in einigen Fällen dieselbe aber wesentlich übersteigt. So finden wir in Nr. 17 am 4. Krankheitstag bei 39,8 Temperatur 10500, und unter Nr. 22 am 5. Krankheitstag bei 40,6 Temperatur sogar 18600 Leukozyten. Beide Fälle sind durch Orchitis kompliziert, und die Annahme, dass diese zum Zustandekommen der relativ hohen Leukozytenwerte wesentlich beigetragen hat, lässt sich nicht von der Hand weisen. Dass aber eine Orchitis in dieser Zeit, auch bei Fieber, nicht unbedingt eine Leukozytose zur Folge hat, beweist uns

Fall P. F. (Nr. 18), der bei 38,5 Temperatur und beiderseitig akuter Orchitis am 5. Krankheitstag nur 6400 weisse Blutkörperchen also eine ganz normale Zahl aufweist (s. auch unter Bemerkungen Nr. 12 und 26). Ein Blick auf die zweite Reihe der Leukozytenbefunde, die mit Ausnahme von Nr 19, 20 und 29 im Stadium vorgeschrittener Rekonvaleszenz erhoben wurden, zeigt uns im Gegensatz zur anfänglichen Senkung relativ hohe Werte. Neben normalen Zahlen sind solche über 9000 und bis zu 12000 keine Seltenheit. Nr. 5 weist sogar bei abgeschwollenen Drüsen und mehr als einer Woche bestehender Fieberfreiheit 17000 weisse Blutzellen auf. Man bekommt ganz den Eindruck, dass die Blutbildungsstätten in der Rekonvaleszenz in ihrem Regenerationsbestreben z. T. übers Ziel hinausschiessen und übernormale Mengen von Leukozyten in die Blutbahn werfen. Diese Differenz der Gesamtleukozytenzahlen zwischen dem Frühstadium (1. bis 3. Tag) der Krankheit und dem letzten Abklingen derselben sehen wir in den betreffenden Fällen meiner Beobachtungen (Nr. 1—15) stets und mit aller Deutlichkeit wiederkehren, und ich glaube annehmen zu dürfen, dass sie einen konstanten Befund bei Parotitis epidemica darstellt. Es ist auf den ersten Blick auffällig, dass wir subnormale, bezw. leukopenische Zahlen fast nur im Beginn der Krankheit antreffen, und sie vermissen, wenn nach 1—2 Wochen guten Allgemeinbefindens plötzlich eine andere Drüse befallen wird. Dies dürfte seinen Grund darin haben, dass die erste Attacke viel tiefer als eine folgende in die Funktion des leukozytenbildenden Gewebes einschneidet, da sie für diese mit einem Schlage ganz neue Verhältnisse schafft. Auf den ersten Reiz hin folgt als Reaktion einmal die erwähnte, in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle auftretende Verminderung der Gesamtzahl der Leukozyten, und zweitens eine noch unten zu besprechende, charakteristische Aenderung in deren Zusammensetzung. Während sich die weissen Blutkörperchen quantitativ bald wieder erholen, bleibt die neue Leukozytenformel während der ganzen progredienten Phase der Krankheit mehr oder weniger bestehen. Es ist demnach begreiflich, dass ein zweiter, wenn auch qualitativ gleicher Reiz, nicht mehr denselben Erfolg haben kann, wie die erste Manifestation der Krankheit, da er unter anderen Bedingungen in Erscheinung tritt. Der Zeitpunkt, den man zur Zählung wählt, ist also von grösstem Einfluss auf das dabei gewonnene Ergebnis. Ob nicht die Verschiedenheit der Resultate der angeführten Autoren in einer zu geringen Beachtung dieses Umstandes zum Teil ihre Erklärung findet?

Was die Zusammensetzung der weissen Blutkörperchen betrifft, so fand Pick Vermehrung der Mononukleären bei Verminderung der polynukleären Neutrophilen bis auf 53 und 46 pCt., ferner eine weniger ausgesprochene Abnahme der polynukleären Eosinophilen; Marcovici im Beginn der Krankheit ähnliche Verhältnisse, später aber Leukozytosen von neutrophilem Typus und postinfektiöse Eosinophilie; Barach bei normaler Zahl der Mononukleären Zunahme der polynukleären Neutrophilen und Abnahme der Eosinophilen; Citron gibt an, dass die

Monozyten oft vermehrt seien. Nach Naegeli tritt bei komplizierender Orchitis eine neutrophile Hyperleukozytose auf. Curschmann erhob in dem oben angeführten Falle des 19jährigen Mädchens bei einer ständigen und starken Leukozytose, bei afebriler Temperatur und andauerndem Wohlbefinden im Zeitraum von 1—2 Wochen nacheinander folgende Befunde:

Polynukl. Neutroph.	Grosse Lymphoz.	Kleine Lymphoz.	Polynukl. Eosinoph.
41 pCt.	50 pCt.	7 pCt.	2 pCt.
22 „	36 „	42 „	1/2 „
33 „	25 „	39 „	1 „

Ein bis zwei Wochen später, bei vollem Wohlsein und Arbeitsfähigkeit fand er immer noch eine geringe relative Lymphozytose. Dieser Befund ähnelt auf der Höhe der Lymphämie in jeder Beziehung einer akuten Leukämie, und ist einzig dastehend. Curschmann gibt noch an, dass der Kern der an Zahl so stark hervortretenden grossen Lymphozyten auffallend blass und schwer färbbar gewesen sei. Auch nach Feer und Feiling zeigt das Blutbild bei der epidemischen Parotitis oft eine Vermehrung der Lymphozyten. Also einerseits Zunahme der grossen Mononukleären und andererseits eine relative oder absolute Lymphozytose.

Ich verzichte darauf, hier alle von mir erhobenen Blutbefunde zu geben, und beschränke mich auf einige Beispiele. Dabei soll zuerst das Leukozytenbild bei der isolierten Erkrankung der Speicheldrüsen besprochen werden, und in einem späteren Abschnitt dasjenige der Mumpsorchitis.

R. I., 27 Jahre. Am 2. Krankheitstag ist die linke Parotis stark geschwollen. Das Allgemeinbefinden ist wenig gestört. Temperatur 37,0, Puls 64. Leukozytengesamtzahl 5000, polynukleäre Neutrophile 53,5 pCt., Lymphozyten 17,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 1,75 pCt., Uebergangsformen 7,25 pCt., grosse Mononukleäre 20,5 pCt.

In der Folgezeit nie Fieber. Es wird keine andere Drüse befallen. Am 14. Krankheitstag ist die Parotis abgeschwollen, das Allgemeinbefinden gut. Temperatur 36,1, Puls 57. Leukozytengesamtzahl 10100, polynukleäre Neutrophile 49,0 pCt., Lymphozyten 42,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 3,25 pCt., Uebergangsformen 0,75 pCt., grosse Mononukleäre 5,0 pCt.

Im Gegensatz zu diesem Falle, der vollständig fieberfrei verlief, sei ein zweiter, mit initialem Fieber angeführt.

W. I., 23 Jahre. Am 2. Krankheitstag ist die rechte Parotis stark vergrössert. Das Allgemeinbefinden ist wenig gestört. Temperatur 38,2, Puls 93. Leukozytengesamtzahl 6500, polynukleäre Neutrophile 55,0 pCt., Lymphozyten 17,75 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,25 pCt., Uebergangsformen 8,5 pCt., grosse Mononukleäre 18,5 pCt.

Vom 5. Krankheitstag an ist Pat. fieberfrei. Eine andere Drüse wird nicht krank. Am 15. Krankheitstag ist die rechte Parotis abgeschwollen, das Allgemeinbefinden gut. Temperatur 36,4, Puls 80. Leukozytengesamtzahl 11000, polynukleäre Neutrophile 53,0 pCt., Lymphozyten 35,25 pCt., polynukleäre Eosinophile 1,75 pCt., Uebergangsformen 2,5 pCt., grosse Mononukleäre 7,5 pCt.

T. C., 26 Jahre. Am 6. Krankheitstag besteht noch eine doppelseitige Parotitis. Beide Drüsen sind geschwollen, die linke mehr als die rechte. Allgemeinbefinden beeinträchtigt. Temperatur 38,2, Puls 72. Leukozytengesamtzahl 8400, polynukleäre Neutrophile 54,0 pCt, Lymphozyten 16,5 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,0 pCt., Uebergangsformen 12,25 pCt., grosse Mononukleäre 17,25 pCt.

Am 8. Krankheitstag Schwellung und Druckempfindlichkeit der Schilddrüse. In der Folgezeit abendliche Temperaturen bis 37,8. Am 21. Krankheitstag sind die Drüsen abgeschwollen, das Allgemeinbefinden gut. Leukozytengesamtzahl 7800, polynukleäre Neutrophile 60,0 pCt., Lymphozyten 34,25 pCt., polynukleäre Eosinophile 3,5 pCt., Uebergangsformen 0,5 pCt., grosse Mononukleäre 1,75 pCt.

Diese drei Beispiele geben Blutbefunde, wie ich sie in der überwiegenden Mehrzahl meiner Fälle gesehen habe, und die ich als charakteristisch bezeichnen möchte.

Was vor allem auffällt, ist die Zunahme der Uebergangsformen und der grossen Mononukleären (grosskernige Monozyten), hauptsächlich der letzteren. Diese beiden Zellarten, deren Vermehrung ich zu Beginn der Krankheit, und so lange sie progredient war, in keinem Falle vermisst habe, gehören, wie heute wohl allgemein anerkannt wird, zusammen, und ich spreche in den folgenden Ausführungen der Einfachheit halber meist nur noch von Mononukleären. In der Rekonvaleszenz sehen wir sie auf normale Werte herabsinken, aber mindestens ebenso häufig fand ich nach dem Abklingen der letzten Krankheitserscheinungen noch eine geringe Vermehrung, etwa einmal sogar noch eine recht ansehnliche, wie folgendes Beispiel zeigt:

Cl. Th., 28 Jahre. 2. Krankheitstag, linke Parotis stark, rechte mässig vergrössert. Temperatur 38,6, Puls 102. Leukozytengesamtzahl 5300, polynukleäre Neutrophile 60,5 pCt., Lymphozyten 11,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,0 pCt., Uebergangsformen 8,0 pCt., grosse Mononukleäre 20,5 pCt.

Am 4. Krankheitstag Temperaturabfall. In den nächsten Tagen bisweilen abends noch subfebrile Temperaturen. Am 21. Krankheitstag vollständig abgeschwollen und fieberfrei. Leukozytengesamtzahl 8400, polynnukleäre Neutrophile 54,0 pCt., Lymphozyten 24,5 pCt., polynukleäre Eosinophile 1,25 pCt., Uebergangsformen 6,0 pCt., grosse Mononukleäre 14,25 pCt.

Das gute Allgemeinbefinden hielt in der Folgezeit dauernd an. Neue Drüsenschwellungen traten nicht auf, und Pat. konnte bald als geheilt entlassen werden.

Die Vermehrung der Mononukleären als Effekt eines spezifischen, toxischen Faktors kann also noch Tage und Wochen, nachdem dieser überwunden ist, konstatiert werden, woraus folgt, dass ein Parotitispatient nach Ablauf der Erscheinungen von Seiten der Drüsen nicht deshalb länger als krank betrachtet werden darf, weil seine Mononukleären noch nicht zur Norm zurückgekehrt sind.

Die Zahl der Lymphozyten erfährt im Gegensatz zu den Mononukleären während des akuten Stadiums der Krankheit eine Herabsetzung, die, wie wir unten sehen werden, bei der Mumpsorchitis ihre tiefsten Werte erreicht. Es ist dies eine Erscheinung, die bekanntlich oft bei der plötzlichen Einwirkung eines Toxins beobachtet wird, und die, wenn die Macht des infektiös-toxischen Moments gebrochen ist, dem geraden Gegenteil, d. h. einer Lymphozytose Platz macht. Auch unsere Leukozytenbefunde zeigen diese zu erwartende, postinfektiöse Lymphozytose, wenn schon nicht so deutlich wie z. B. die kroupöse Pneumonie,

bei der auch der Beginn des dauernden Lymphozytenanstieges durch die Krise zeitlich viel schärfer markiert ist. Es kam zweimal vor, dass ich glaubte, einen Rekonvaleszenten vor mir zu haben, jedoch durch den erhobenen Blutbefund, der statt der erwarteten Zunahme der Lymphozyten eine Verminderung dieser Zellart aufwies, und ferner durch eine bald folgende, neue Drüsenschwellung, eines besseren belehrt wurde. Ich gebe hier kurz die Krankengeschichte eines dieser Patienten.

H. L., 20 Jahre, leidet am 5. Krankheitstag an rechtsseitiger Parotitis. Seit Beginn der Krankheit immer fieberfrei und bei gutem Allgemeinbefinden. Leukozytengesamtzahl 5700, polynukleäre Neutrophile 62,0 pCt., Lymphozyten 15,5 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,5 pCt., Uebergangsformen 8,0 pCt., grosse Mononukleäre 14,0 pCt.

Die Parotisschwellung nimmt ziemlich rasch ab. Am Vorabend des vorgesehenen Entlassungstages, es ist der 17. Krankheitstag, wird der zweite Blutbefund erhoben, der höchst überraschende Daten zeitigt, nämlich bei 36,5 Temperatur, 80 Puls und einer Leukozytengesamtzahl von 7600. Polynukleäre Neutrophile 80,0 pCt., Lymphozyten 8,25 pCt., polynukleäre Eosinophile 1,0 pCt., Uebergangsformen 3,5 pCt., grosse Mononukleäre 7,25 pCt.

Die folgenden Tage bringen die Erklärung, indem beiderseits die Glandula sublingualis und submaxillaris erkrankt, und endlich am 21. Krankheitstag eine Orchitis links auftritt, in deren Folge die Temperatur auf 39,3 ansteigt.

Bei dem anderen „Rekonvaleszenten", der seit einer Woche fieberfrei war und sich wohl fühlte, fand ich am 18. Krankheitstag 16 pCt. Lymphozyten. Tags darauf erneuter Fieberanstieg unter Schwellung des linken Hodens.

Die prognostische Bedeutung solcher Befunde liegt auf der Hand. Sie zeigen uns, dass eine neue Manifestation der Krankheit im Anzug ist, wenn nach dem Schwinden der anfänglichen Erscheinungen immer noch subnormale Lymphozytenwerte angetroffen werden, und geben uns ein Mittel in die Hand, das z. B. die wichtige Entscheidung, ob ein Soldat zur Truppe zurückzuversetzen oder als noch ansteckungsfähig weiterhin zu isolieren sei, wesentlich erleichtert.

Die initiale Lymphozytenverminderung traf ich in der Regel an, und vermisste sie nur in wenigen Fällen, die normale Zahlen aufwiesen, wie z. B. folgender:

M. Z., 26 Jahre, 4. Krankheitstag, beiderseitige Parotitis. Temperatur 37,0, Puls 64. Leukozytengesamtzahl 5000, polynukleäre Neutrophile 46,25 pCt., Lymphozyten 24,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 1,5 pCt., Uebergangsformen 10,5 pCt., grosse Mononukleäre 17,75 pCt.

Am 15. Krankheitstag, nach fieberfreiem Verlauf: Leukozytengesamtzahl 8900, polynukleäre Neutrophile 49,5 pCt., Lymphozyten 38,75 pCt., polynukleäre Eosinophile 2,0 pCt., Uebergangsformen 3,0 pCt., grosse Mononukleäre 6,75 pCt.

Ich möchte in Bezug auf solche Fälle bemerken, dass von mehreren Autoren, so Bär und Engelsmann, über das physiologische Auftreten einer Lymphozytose im Hochgebirge berichtet wird. Wenn wir dies berücksichtigen, so ist beispielsweise der angeführte Wert von 24 pCt. auf mehr als 1700 m. ü. M. erhoben, zum mindesten an die untere Grenze der Norm zu setzen, denn die Lymphozyten machen schon bei Nicht-

berücksichtigung des Hochgebirges im normalen Prozentverhältnis der Leukozytenarten zueinander nach Naegeli 20—25, nach Pappenheim 20—30 pCt. aus. Zudem ist in unserem Falle eine postinfektiöse Zunahme deutlich.

Die polynukleären eosinophilen Zellen zeigen im floriden Stadium der Krankheit im allgemeinen eine Abnahme und verschwinden etwa einmal ganz. In der Rekonvaleszenz erreichen sie wieder normale Zahlen. Eine ausgesprochene, postinfektiöse Eosinophilie fehlt in der Regel. Der höchste Wert war einmal 6,5 pCt. Gewöhnlich stieg die Zahl der Eosinophilen in der Rekonvaleszenz nicht einmal bis zur oberen Grenze des normalen Wertes, was vielleicht darin seinen Grund hat, dass ich die letzte Zählung meist erst spät vornahm.

Die polynukleären Neutrophilen zeigen bei den reinen Affektionen der Speicheldrüsen fast durchwegs ein passives Verhalten, indem ihre Zahl zu Anfang und zu Ende der Krankheit meist deutlich herabgesetzt ist. Prozentzahlen zwischen 40 und 50 sind nichts Seltenes. Zu Beginn der Krankheit sind es die Mononukleären, die sich auf ihre Kosten vermehren, und in der Rekonvaleszenz die Lymphozyten.

Die Mastzellen spielen bei der epidemischen Parotitis so gut wie keine Rolle. Hie und da begegneten sie mir in verirrten Einzelexemplaren. Irgend eine Gesetzmässigkeit in ihrem Auftreten konnte ich nicht konstatieren. Ich habe sie ihrer geringen Zahl wegen in den Leukozytenformeln gar nicht berücksichtigt.

Die Blutplättchen traf ich schätzungsweise in normalen Mengen an; in einzelnen Präparaten waren sie aber auffallend spärlich.

An dieser Stelle sei noch des Vorkommens von Zellen mit tiefblauem und vakuolisiertem Protoplasma gedacht, die ich wegen dieser Eigenschaften als Türk'sche Reizungsformen ansprach. Sie waren indes kein konstanter Befund, und ich traf sie jeweilen nur in geringer Zahl (1—3 Exemplare auf 400 Zellen) an.

Wenn wir die vorliegenden Resultate auf ihre diagnostische Bedeutung prüfen, so sind es vor allem die diphasischen Erscheinungen der Monozyten und Lymphozyten, die das Leukozytenbild bei Mumps kennzeichnen, und ich halte dafür, dass das Fehlen einer Mononukleose zu Beginn der Krankheit direkt als Gegenargument gegen die klinische Annahme einer epidemischen Parotitis ausgelegt werden darf. Damit stelle ich mich in einen offensichtlichen Gegensatz zu von verschiedenen Autoren vertretenen Anschauungen. Namentlich unterscheidet sich der einzigartige Befund Curschmann's ganz wesentlich von meinen Ergebnissen. Wir haben oben gesehen, dass dieser Autor in einem Falle bei drei Auszählungen die grossen Lymphozyten stets stark vermehrt (bis zu 50 pCt.) angetroffen hat.

Ich möchte mit Naegeli ein Fragezeichen hinter diese grossen Lymphozyten setzen, umsomehr, da Curschmann selbst ihren Kern als blass und schwer färbbar

bezeichnet, zwei Eigentümlichkeiten, die anerkanntermassen gerade den grossen Mononukleären zukommen, und so darf man sich füglich fragen, ob nicht wenigstens teilweise, eine Verwechslung vorliege. Diese Frage gewinnt dadurch an Berechtigung, dass in den angeführten Leukozytenformeln Curschmann's die grossen Mononukleären vollständig fehlen, während seine kleinen Lymphozyten mit meinen Lymphozytenbefunden quantitativ durchaus übereinstimmen, d. h. ebenfalls die initiale Verminderung und postinfektiöse Vermehrung aufweisen.

In meinen Leukozytenbildern habe ich grosse und kleine Lymphozyten zusammengezählt, wobei ich bemerke, dass die ersteren stets nur einen kleinen Bruchteil der für beide gefundenen Gesamtzahl ausmachen. Bei der Feststellung der Mononukleären waren mir folgende Kennzeichen wichtig: der blasse, chromatinarme Kern, das breite Protoplasma, die feine Granulierung desselben und endlich das Fehlen einer perinukleären Aufhellung, alles Merkmale, die wir bei den grossen Lymphozyten vermissen, und die im gutgefärbten Präparat eine Differenzierung in den meisten Fälleu ermöglichen. Immerhin muss ich gestehen, dass sie mir etwa einmal schwer fiel, wenn die genannten Zeichen nicht deutlich waren.

Hier möchte ich noch eine theoretische Frage, nämlich die der Genese der Mononukleären berühren. Weidenreich, Ferrata und andere leiten sie aus Keimzentrumszellen d. h. aus jungen Lymphozyten ab. Nach Pappenheim sind die Monozyten „tiefstehende Gebilde ubiquitärer Abkunft, die sich nicht nur selbst erhalten können, sondern möglicherweise auch lymphoplastischer und myeloplastischer Weiterentwicklung fähig sind“. Türk betrachtet sie als einen besonderen Zellzweig, als eine eigene, unabhängige Zellart, und versucht ihre Ableitung von Milzzellen. Naegeli hat in zahlreichen Fällen nachgewiesen, dass sie parallel mit der myeloischen Gewebsausbreitung und mit der Vermehrung von Knochenmarksabkömmlingen im Blut eine Zunahme erfahren, bei gleichzeitiger Reduktion der Lymphozyten, und folgert daraus ihre Abstammung von Myeloblasten. Er weist ferner darauf hin, dass, wie die Vermehrung anderer myeloischer Zellen, z. B. die der Eosinophilen, auch die Mononukleose bisweilen klinisch ein gewisses, selbständiges Auftreten zeigen kann. Auch Ziegler macht auf den Gegensatz im Vorkommen der Monozyten und Lymphozyten aufmerksam. Unsere Befunde lassen in der Mehrzahl die Parallele im Sinne Naegeli's zwischen polynukleären Neutrophilen und Mononukleären, für die indes der unten beschriebene Orchitisfall D. J. ein Beispiel abgibt, vermissen, und zeigen eher eine gewisse Selbständigkeit im Auftreten der Mononukleären, das sich dabei zu dem der Lymphozyten ausgesprochen gegensätzlich verhält, und so habe ich im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen den Eindruck bekommen, dass die Mononukleären hinsichtlich ihrer Genese wohl mit den Lymphozyten nichts zu tun haben.

Es erübrigt nun noch, die Blutbilder bei Mumpsorchitis einer kurzen Durchsicht und Besprechung zu unterziehen. Ich beginne mit einigen Beispielen:

L. K., 26 Jahre, 3. Krankheitstag. Patient leidet seit Beginn der Erkrankung an doppelseitiger Parotitis. Der seit 2 Tagen affizierte, linke Testikel ist gleichmässig geschwollen, druckempfindlich und übersteigt Enteneigrösse. Das Allgemeinbefinden ist stark gestört. Temperatur 38,4, Puls 89. Leukozytengesamtzahl 5500, polynukleäre Neutrophile 61,25 pCt., Lymphozyten 13,75 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,5 pCt., Uebergangsformen 9,5 pCt., grosse Mononukleäre 15,0 pCt.

Am 5. Krankheitstag Schwellung des rechten Hodens. Am 8. Krankheitstag bei 40,5 Temperatur 9800 Leukozyten. Vom 10. Krankheitstag an ist Patient dauernd fieberfrei. Am 22. Krankheitstag besteht eine noch eben erkennbare Schwellung beider Hoden. Temperatur 36,5, Puls 72. Leukozytengesamtzahl 12000, polynukleäre Neutrophile 60,0 pCt., Lymphozyten 32,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 3,0 pCt., Uebergangsformen 2,0 pCt., grosse Mononukleäre 3,0 pCt.

Patient P. F., 26 Jahre, 5. Krankheitstag, beiderseits Parotitis, Orchitis links seit 4 Tagen. Temperatur 38,5, Puls 90. Allgemeinbefinden gestört. Leukozytengesamtzahl 6400, polynukleäre Neutrophile 57,25 pCt., Lymphozyten 18,5 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,0 pCt., Uebergangsformen 9,75 pCt., grosse Mononukleäre 14,5 pCt.

Am 22. Krankheitstag ist der linke Testikel abgeschwollen. Seit 2 Wochen kein Fieber. Gutes Allgemeinbefinden. Leukozytengesamtzahl 7800, polynukleäre Neutrophile 38,0 pCt., Lymphozyten 52,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 2,5 pCt., Uebergangsformen 2,5 pCt., grosse Mononukleäre 5,0 pCt.

D. J., 30 Jahre, 5. Krankheitstag. Seit Anfang beiderseits Parotitis und heftige Orchitis rechts. Der linke Testikel beginnt eben anzuschwellen. Temperatur 40,6, Puls 104. Allgemeinbefinden stark gestört. Leukozytengesamtzahl 18600, polynukleäre Neutrophile 80,0 pCt., Lymphozyten 9,0 pCt., polynukleäre Eosinophile 0,0 pCt., Uebergangsformen 2,5 pCt., grosse Mononukleäre 8,5 pCt. Am 8. Krankheitstag Temperatur abfallend. Seither fieberfrei und gutes Allgemeinbefinden. Am 18. Krankheitstag Leukozytengesamtzahl 13300, polynukleäre Neutrophile 50,0 pCt., Lymphozyten 42 pCt., polynukleäre Eosinophile 3,0 pCt., Uebergangsformen 2,0 pCt., grosse Mononukleäre 3,0 pCt.

Im allgemeinen sehen diese Leukozytenbilder den früheren ähnlich, indem auch bei ihnen das Wechselspiel der Mononukleären und Lymphozyten deutlich zum Ausdruck kommt. Ein etwas abweichendes Verhalten zeigt nicht nur in Bezug auf die hohe Gesamtzahl der Leukozyten, sondern auch hinsichtlich deren Zusammensetzung der letzte Fall, der zu Beginn der Krankheit eine ansehnliche Vermehrung der polynukleären neutrophilen Zellen aufweist. Es liegt hier eine neutrophile Hyperleukozytose vor, wie sie Naegeli allgemein für Mumpsorchitis angibt. Solche Befunde habe ich aber nur in relativ wenigen Fällen angetroffen, und die überwiegende Mehrzahl der Orchitiden kopierte durchaus das für die reine Affektion der Speicheldrüsen gezeichnete Leukozytenbild. Dies ist verständlich und a priori anzunehmen, handelt es sich doch bei der Erkrankung der Hoden nicht um eine prinzipiell anders geartete Affektion, sondern in beiden Fällen um das gleiche krankmachende Toxin. Es ist schon behauptet worden, dass da, wo der epidemiologische Zusammenhang fehlt, eine isoliert auftretende Mumpsorchitis ohne Begleiterscheinungen von Seiten der Speicheldrüsen kaum diagnostiziert werden könne. Ich glaube indes, auf Grund der vorliegenden Be-

obachtungen wird es mit Zuhilfenahme des Blutbildes in den meisten Fällen gelingen, sie gegen eine andere entzündliche Affektion des Hodens abzugrenzen. Dass dabei nicht nur die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen, sondern auch die genaue Klassifikation der einzelnen Leukozytenarten, ferner der Zeitpunkt der Untersuchung berücksichtigt werden muss, liegt nach dem Gesagten auf der Hand.

Am Ende meiner Ausführungen angelangt, möchte ich die gewonnenen Resultate in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die Leukozytenbewegung der epidemischen Parotitis hat einen gesetzmässigen Verlauf, und morphologische Blutuntersuchungen geben uns bei dieser Krankheit wertvolle, diagnostische und prognostische Anhaltspunkte.

2. Im Frühstadium der Erkrankung (1. bis 3. Tag) fehlt eine Leukozytose. Es tritt vielmehr eine starke Tendenz zu einer Verminderung der Gesamtleukozytenzahl deutlich zutage.

3. Im weiteren Verlauf der Krankheit nimmt die Zahl der weissen Blutkörperchen allmählich zu und erreicht in der Rekonvaleszenz Werte, die meist an der oberen Grenze der Norm stehen, in vielen Fällen aber dieselbe im Sinne einer mässigen Leukozytose überschreiten.

4. Das Prozentverhältnis der verschiedenen Leukozytenarten zueinander zeigt folgende Eigentümlichkeiten:

a) Im Frühstadium der Krankheit sind die Uebergangsformen und die grossen mononukleären Zellen vermehrt. Im Gegensatz zu dieser meist ausgesprochenen relativen Mononukleose steht oft eine ebenso deutliche Verminderung der Lymphozyten. Die polynukleären eosinophilen Zellen nehmen ab und verschwinden etwa einmal ganz. Die Zahl der polynukleären Neutrophilen erfährt meist eine Herabsetzung.

b) In der Rekonvaleszenz fällt die Zahl der Monukleären auf normale Werte und zuweilen noch tiefer. Ebenso häufig ist aber eine weit in die Rekonvaleszenz hineinreichende geringe Vermehrung dieser Zellart anzutreffen. Die Lymphozytenzahl erhebt sich aus der initialen Senkung in der Regel zu einer postinfektiösen Lymphozytose, die bisweilen recht bedeutend ist. Ebenso nehmen die polynukleären Eosinophilen wieder zu. Dabei überschreiten sie die Norm nur ausnahmsweise und geringgradig. Die polynukleären neutrophilen Zellen dagegen verharren in ihrem anfänglichen Tiefstand oder erfahren noch eine weitere Abnahme. Während sich im Frühstadium der Krankheit die Mononukleären auf ihre Kosten vermehrten, übernehmen in der Rekonvaleszenz die Lymphozyten diese Rolle.

5. Bei der Mumpsorchitis treffen wir auch bei ansehnlichem Fieber im allgemeinen die eben gezeichneten Verhältnisse an. Bisweilen tritt

aber bei dieser Komplikation eine neutrophile Hyperleukozytose auf, wobei die Lymphozyten während des akuten Stadiums der Orchitis hochgradig vermindert zu sein pflegen. Bei diesen Fällen ist die Zunahme der Mononukleären wenig ausgeprägt, aber doch erkennbar.

Zum Schluss die Frage, wieweit diese Resultate Allgemeingültigkeit beanspruchen dürfen? Es ist bekannt, dass jede Epidemie ihr eigenes Gesicht hat, wodurch bald die, bald jene Erscheinungen in den Vordergrund gerückt werden. In welchem Grade nun das Leukozytenbild bei Mumps vom Genius epidemicus beherrscht wird, kann ich nach den Befunden dieser einen Epidemie nicht entscheiden. Als modifizierendes Moment ist ferner das Hochgebirgsklima anzuführen. Ich glaube indes auf Grund von Beobachtungen bei anderen Infektionskrankheiten, dass dieser Faktor nicht imstande ist, die charakteristischen Züge eines pathologischen Blutbildes zur Unkenntlichkeit zu verwischen.

Literaturverzeichnis.

1) Barach, Morphology of the blood in epidemic parotitis. The archives of intern. med. 1913. Vol. 12. Ref. Fol. haematol. 1914. Bd. 16. — 2) Bär und Engelsmann, Das Leukozytenbild bei Gesunden und Lungentuberkulösen im Hochgebirge. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 112. — 3) Citron, Parotitis epidemica (Mumps). Kraus und Brugsch, Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1913. Bd. 2. — 4) Curschmann, Demonstration von Blutpräparaten eines Falles von Parotitis epidemica. Münchener med. Wochenschr. 1906. S. 384. — 5) Feer, Epidemische Parotitis (Mumps). Feer, Lehrb. d. Kinderheilkunde. 1914. — 6) Feiling, The blood and the cerebrospinal fluid in Mumps. Lancet 1913. Ref. Fol. haematol. 1913. — 7) Marcovici, Das leukozytäre Blutbild bei Parotitis epidemica. Fol. haematol. 1915. Bd. 20. — 8) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1912. In diesem Werk finden sich genaue Literaturangaben für die Arbeiten folgender von mir zitierter Autoren: Arneth, Cabot, Ferrata, Sacquépée, Türk, Weidenreich und Ziegler. — 9) Derselbe, Die Leukozytosen. Kraus und Brugsch, Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1915. Bd. 8. — 10) Pappenheim, Allgemeine Einleitung. Die Blutveränderungen im allgemeinen, ihr Wesen, Zustandekommen, symptomatologischer Wert und diagnostische Bedeutung. Kraus und Brugsch, Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1915. Bd. 8. — 11) Pick, Einiges über Mumps (Parotitis epidemica). Wiener klin. Rundschau. 1902. Nr. 16.

XX.

Aus der II. med. Abt. des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck
(Oberarzt: Prof. Dr. F. Reiche).

Zur Kenntnis der Herzmuskeltuberkulose.

Von

Dr. **Friedrich Kach.**

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Die Ansichten über die Häufigkeit der Herzmuskeltuberkulose haben sich in den letzten Dezennien wesentlich geändert. Aus den eingehenden Untersuchungen Weigert's und zahlreicher anderer Autoren wissen wir, dass die miliaren Tuberkel unter dem Endokard oder auch in den tieferen Schichten des Myokards bei allgemeiner Miliartuberkulose einen häufigen Befund bilden. Anders ist es allerdings mit den chronischen tuberkulösen Veränderungen des Herzmuskels, die in Form einzelner oder multipler grösserer Knoten (der sogenannten Konglomerattuberkel) oder in Form diffuser tuberkulöser Infiltration auch heute noch zu den Seltenheiten bei den Autopsien gerechnet werden müssen. In der Mehrzahl der Fälle lag noch eine andere tuberkulöse Affektion (meist der Lungen) vor und die Infektion des Myokards erfolgte per contiguitatem von einer tuberkulösen Perikarditis aus. An Zahl zurück stehen kaum die Fälle, wo die verkästen Mediastinaldrüsen durch einfachen Kontakt oder durch retrograde Stauung auf dem Lymphwege den Ausgangspunkt bildeten. In wenigen Fällen muss man sich die Entstehung der chronischen tuberkulösen Infektion des Herzmuskels auf hämatogenem Wege erklären und zwar entweder durch die Koronargefässe oder vom grossen Blutstrom aus. Ganz vereinzelt sind die Fälle, bei denen autoptisch überhaupt kein anderer tuberkulöser Herd im Körper gefunden werden konnte. Während Thym 1897 in seiner Dissertation unter 94 Herzmuskeltuberkulosen fünf solcher Beobachtungen erwähnt, sind in der übrigen Literatur einzeln nur drei aufgeführt und zwar je eine von Niemeyer, Demme und Noël in Paris, welch letzterer Fall aber auch nicht für völlig einwandfrei gehalten wird.

Unter den Herzmuskeltuberkulosen der gesamten in- und ausländischen Literatur, die ich durchsah, konnte ich teilweise nähere Angaben über die Form der vorliegenden Tuberkulosen nicht finden, da die Referate entweder aus Dissertationen oder ausländischen Zeitschriften

stammten, die mir im Original nicht zugänglich waren. So hat 1906 Raviart in einer französischen Zeitschrift 185 Fälle von Tuberkulose des Herzmuskels beschrieben und diese nach dem pathologisch-anatomischen Befund in fünf Gruppen geteilt:

Erstens die Miliartuberkulose des Herzmuskels, bei der die miliaren Tuberkel in der Muskulatur des Herzens mehr oder minder zahlreich liegen und sich in nichts von den miliaren Knötchen anderer Lokalisation unterscheiden.

Die zweite und häufigste Form der Herzmuskeltuberkulosen bilden die grossen tuberkulösen Knoten (verkäsende Solitärtuberkel). Die Knoten variierten in den einzelnen Fällen sehr nach Lokalisation, Zahl, Form und Grösse und stellten erbsen- bis zitronengrosse, käsige, äusserst selten erweichte Knoten dar. Die umgebende Herzmuskulatur wurde atrophisch oder unverändert gefunden. Von solchen sehr ausgedehnten und deshalb bemerkenswerten Verkäsungen des Herzmuskels fand ich bei Durchsicht der Literatur nur drei Fälle: Eisenmenger beschrieb eine tuberkulöse, käsige Einschmelzung des Myokards im Bereiche des linken Ventrikels und linken Vorhofs; Schwarz schildert einen käsigen Zerfall der rechten Vorhofswand und Benda und Geissler einen grossen käsigen Herd im rechten Vorhof.

Als dritte Gruppe der Herzmuskeltuberkulose wird die diffuse tuberkulöse Infiltration bezeichnet, die in Form weisser oder gelbweisser Flecken oder Streifen in der Herzwand, in hochgradigen Fällen auch in der Form diffuser Verdickungen auftritt.

Als weitere Gruppe teilt Raviart die follikuläre tuberkulöse Myokarditis ab, die einmal als „myocardite sclérotuberculeuse“ unter dem Bilde schwieliger Herde auftritt, die meist dicht unter dem Endokard liegen und mikroskopisch aus dichten Bindegewebsfasern bestehen, zwischen denen inmitten von Haufen kleiner Rundzellen einzelne Tuberkel oder auch nur isolierte Riesenzellen hier und da vorkommen. In manchen Fällen sollen sogar Riesenzellen wie Verkäsung fehlen. Die zweite Form der follikulären tuberkulösen Myokarditis ist die sehr seltene hämorrhagische, wo inmitten zahlreicher hämorrhagischer Herdchen einzelne Tuberkel mit zahlreichen Riesenzellen liegen.

Zur fünften und letzten Gruppe werden die „myocardites tuberculeuses non folliculaires“ gerechnet. Sie sind beschrieben als schwielige Bindegewebszüge, die weder makroskopisch noch mikroskopisch etwas für Tuberkulose Charakteristisches haben und von den betreffenden Autoren wohl nur auf Grund dessen, dass sie bei schwerer Allgemeintuberkulose gefunden wurden, als spezifisch aufgefasst worden sind.

Ausser diesen Formen der Herzmuskeltuberkulose ist hier noch die Wucherung tuberkulöser Drüsen durch die Herzmuskulatur hindurch zu erwähnen, wie sie von Luecken, Wagner und Eugen Fraenkel beschrieben wurde.

Auf die einzelnen in der Literatur verzeichneten Fälle hier einzugehen, erübrigt sich hier, da verschiedentlich schon Zusammenstellungen der Herzmuskeltuberkulose vorliegen wie von Pollak, Sänger, Fuchs, Stephanie, Thorel u. a. m., und aussergewöhnliche Fälle in den letzten Jahren nicht beschrieben wurden.

Als Beitrag zur Kenntnis der Herzmuskeltuberkulose möchte ich nun einen Fall anführen, den wir kürzlich auf unserer Abteilung kurze Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten.

Es handelt sich um eine 39jährige Schlächtermeistersfrau, die am 16. 5. 1917 wegen Herzklopfens und Herzstechens sowie wegen allgemeiner Nervosität hier zur Aufnahme und bereits am 19. 5. plötzlich zum Exitus kam. Zunächst will ich aus dem Krankenblatt die Anamnese und den Aufnahmebefund kurz schildern.

Anamnese: In der Familie der Patientin sind keine vererbbaren Krankheiten, insbesondere keine Lungenkrankheiten, vorgekommen. Der Vater ist an Altersschwäche, vier Geschwister sind klein gestorben. Die Mutter und fünf Geschwister sollen ebenso wie ihre beiden Kinder gesund sein. Von früheren Krankheiten wusste die Pat. überhaupt nichts zu berichten. Zum ersten Mal erkrankte sie vor vier Jahren, als sie eine beiderseitige Lungen- und Rippenfellentzündung durchmachte und im Anschluss daran Herzklopfen und Herzstechen verspürte, das sich seitdem zeitweise immer wieder einmal zeigte. Anfang Januar 1915 fiel sie eine Treppe herunter und bekam darnach Schmerzen in beiden Beinen und der linken Hüfte. In der linken Leistenbeuge entwickelte sich dann im Mai 1915 ein grosser, tiefgehender Abszess, der von Herrn Dr. Falkenburg operativ behandelt und in kurzer Zeit durch Spaltung und Exkochleation zur Ausheilung gebracht wurde. Der Gedanke, dass es sich um einen tuberkulösen Abszess handelte, tauchte wohl damals auf, doch musste man die Anschauung ändern, als im exzidierten Stück mikroskopisch von Herrn Prof. Unna kein Anhalt für Tuberkulose gefunden werden konnte. Im Februar 1917 hat sich an der Operationsnarbe nach etwa $1^1/_2$jähriger völliger Ausheilung wieder eine kleine Fistel gebildet, die seitdem immer etwas gelblichen Eiter sezernierte. Seit dieser Zeit hatte Pat. auch dauernd über Rückenschmerzen und allgemeine Mattigkeit zu klagen, so dass sie sich öfters kaum auf den Beinen halten konnte. Trotzdem verrichtete sie bis Anfang Mai 1917 die sehr anstrengenden geschäftlichen Arbeiten wie Fleischstücke tragen, Fleischausbauen u. s. w. Seit März 1917 sollen die Herzbeschwerden (Stechen und Klopfen) schlimmer geworden und zeitweise auch geringe Atemnot aufgetreten sein. Daneben gab sie bei der Aufnahme hier an, dass sie „durch die viele Arbeit im allgemeinen sehr nervös geworden sei.“ Sie stand damals in Behandlung von Herrn Dr. Campbell, der mir in liebenswürdiger Weise seinen damaligen Befund berichtete: Darnach sollen bei seinen mehrfachen Untersuchungen die Herztöne sehr matt, die Herzaktion zeitweise sehr beschleunigt und unregelmässig, der Puls oft sehr klein gewesen sein. Unter Digitalis hätte sich dann das Herz immer gut erholt und die Herztätigkeit sei dadurch wieder regelmässig geworden. In dieser Zeit soll bei der Arbeit häufig starke Zyanose und erhebliche Atemnot eingetreten sein. Anfang April bekam die Pat. in einer Nacht einen plötzlichen Anfall von starker Brustbeklemmung und Atemnot, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Die Erscheinungen und Beschwerden dieser Nacht sollen so schlimm gewesen sein, dass sie selbst an den Tod dachte. Nach diesem Anfall, der sich nie wiederholte, soll nach Angabe von Herrn Dr. Campbell eine enorme Tachykardie bestanden haben und alle Töne am Herzen sollen verdoppelt zu hören gewesen sein. Da eine Besserung der Beschwerden und des Herzbefundes nicht eintrat, kam die Pat. zur Aufnahme hier, wo sie ausser oben erwähnten Beschwerden noch Folgendes zu klagen hatte: Appetit und Schlaf sei schlecht, der Stuhl verstopft. Ferner müsse sie häufig Urin lassen und verspüre dabei ein Brennen.

Die Urinmenge soll jedesmal nur gering sein. Die Perioden sollen nach ihren damaligen Angaben immer unregelmässig gewesen sein, nach 6—9 Wochen Pause auftreten und 1—2 Tage anhalten. Die Blutungen dabei seien nur schwach. Die letzte Periode läge 2 Monate zurück. Von wesentlicher Bedeutung ist ihre Angabe über ihre Gewichtsabnahme; diese sollte seit der Kriegszeit 56 Pfund betragen. Eine venerische Infektion wurde negiert.

Status: Die mittelgrosse Pat. befindet sich in einem guten Ernährungs- und Kräftezustande. Das Körpergewicht von 80,5 kg ist im Verhältnis zur Körpergrösse, 1,53 m, über normal. Das Fettpolster ist sehr stark entwickelt. Der Knochenbau ist normal und kräftig. Die äussere Haut zeigt mit Ausnahme einer Operationsnarbe in der linken Inguinalfalte und einer erbsengrossen Fistel im äusseren Drittel derselben keine Abnormitäten. Kopf und Hals geben zu Bemerkungen keinen Anlass. Der Thorax ist symmetrisch und dehnt sich bei der Atmung gleichmässig und gut aus. Die Lungen zeigen perkutorisch und auskultatorisch keine Besonderheiten.

Das Herz reicht nach links bis etwa zur Mamillarlinie, nach rechts ist die Grenze als normal zu betrachten. Die Herztöne sind an allen Ostien rein, aber etwas leise. Zeitweise besteht ein Zwei-, zeitweise auch ein Dreitakt. Geräusche sind nirgends zu hören. Der Puls ist klein, weich, regelmässig. Der Blutdruck ist stark herabgesetzt und beträgt nach Riva-Rocci 78/60 mm Quecksilber. Die Blutdruckamplitude ist anormal klein.

Das Abdomen ist sehr gespannt und aus diesem Grunde sowie auch wegen der fettreichen Bauchdecken ist eine Palpation nicht möglich. Nirgends besteht jedoch eine Druckempfindlichkeit. Perkutorisch sind Leber und Milz nicht vergrössert. Die Sehnenreflexe und der Würgreflex sind normal, der Konjunktivalreflex ist herabgesetzt.

Während der dreitägigen Beobachtungszeit waren die Temperaturen nie erhöht, vielleicht sogar zeitweise etwas niedrig und schwankten zwischen 35,8 und 37,3 bei Axillarmessung. Die Pulszahl war immer etwas erhöht und schwankte zwischen 96 und 110. Der Urin war frei von Eiweiss und Zucker, die Reaktion desselben sauer, das spezifische Gewicht schwankte zwischen 1010 und 1022. Die Urinausscheidung war der Flüssigkeitsaufnahme proportional. Die ausgeführte Wassermann'sche Reaktion im Blut fiel negativ aus. Bei der einmaligen Untersuchung des Sputums auf Tuberkelbazillen konnten solche nicht gefunden werden.

Nach obigem Befund wurde von uns die Diagnose Myokarditis gestellt. Schon am zweiten Tage ihres Hierseins fühlte sie sich bei der Bettruhe viel wohler und am dritten Tage hatte sie mit Ausnahme eines einmaligen Erbrechens überhaupt keine Beschwerden mehr. Um so überraschender kam in der Frühe des vierten Tages nach plötzlich einsetzender und nur wenige Minuten andauernder Uebelkeit der Tod der Pat.

Bei der Sektion, die von Herrn Prof. Dr. Fahr am 20. 5. im Allgemeinen Krankenhaus Barmbeck vorgenommen wurde, wurde folgender Befund erhoben:

Leiche einer 1,55 m langen und 77,2 kg schweren Frau von kräftigem Körperbau mit sehr stark entwickeltem Fettpolster. In der linken Leistenbeuge eine breite, bräunliche Narbe, an deren oberem Ende eine linsengrosse, granulierende Wunde mit schwielig veränderter Umgebung sitzt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle finden sich am Situs der Eingeweide keine Veränderungen. Das Bauchfell ist glatt und spiegelnd. Nach Wegnahme des Sternums ist die rechte Lunge mit Ausnahme geringer Verwachsungen an der unteren Fläche frei in ihrer Höhle beweglich. Die linke Lunge ist in ganzer Ausdehnung mit der Brustwand verwachsen.

Die beiden Blätter des Herzbeutels sind fest miteinander verwachsen und verdickt. Eine Bestimmung der Herzmasse ist infolge der perikardialen Veränderung nicht möglich. Das Herz erscheint im ganzen aber vergrössert. Nach Eröffnung ist das Herz mit flüssigem Blut und lockeren Gerinnseln gefüllt. Im rechten Vorhof sitzt am Herzrohr und in seiner Umgebung eine die Wand infiltrierende Tumormasse, die

sich an der Innenfläche des Vorhofs in Form von hirsekorn- bis walnussgrossen Knollen vorwölbt. Den grösseren Knollen sitzen vielfach kleinere auf. Auf der Schnittfläche erweist sich des Tumorgewebe als weiche, graugelbliche Masse und man sieht blassgelbe Herde in der bräunlichen Muskulatur liegen. Die Wand des rechten Vorhofs ist durch die oben erwähnte, infiltrierende Geschwulstmasse bis zu 2 cm verdickt. Das Endokard des rechten Vorhofs ist in mässigem Grade milchig getrübt. Die Wand des rechten Ventrikels ist in fast ganzer Ausdehnung durchsetzt von Geschwulstmassen, die auf ihrem Querschnitt den im rechten Vorhof beschriebenen völlig gleichen und zum Teil ebenfalls zur Bildung kleiner, in den Ventrikel vorspringender, erbsengrosser Knötchen geführt haben. Durch diese Tumorentwicklung ist die Wand des rechten Ventrikels streckenweise bis zu 17 mm verdickt; an den Stellen, an denen keine Tumormassen zur Entwicklnng gekommen sind, beträgt die Wanddicke nur 3 mm. Der linke Vorhof zeigt nur in seinen seitlichen unteren Partien eine flache etwa einer halben Walnuss entsprechende Geschwulstinfiltration. Das Endokard des linken Vorhofs ist milchig getrübt und sehnig verdickt. In der Wand des linken Ventrikels findet sich ein kirschgrosser, dicht unter dem Epikard liegender, die Wand infiltrierender Knoten von gleicher Beschaffenheit wie die an anderer Stelle beschriebenen. Die Wand des linken Ventrikels ist durchschnittlich 10 mm dick. Das Herzfleisch ist von schmutzig graubrauner Farbe, ausserordentlich morsch und brüchig. Die Klappen aller Ostien sind glatt und zart. Die Koronarien sind zartwandig, die rechte Arteria coronaria ist tief eingebettet in die zwischen rechtem Vorhof und Aorta liegende Tumormasse. Die Betrachtung der Verwachsung des Perikards zeigt in Ausdehnung des rechten Ventrikels mässige schwielige Veränderungen. In Ausdehnung des linken Ventrikels finden sich vornehmlich in der Gegend der äusseren und unteren Partien kleine, graugelbliche, zum Teil zentral erweichte Herde, die zwischen den Verwachsungen des Perikards und dem Herzfleisch liegen. Das Herzgewicht beträgt mit Perikard 610 g.

Die Lungen sind weich und lufthaltig, sehr blutreich. Die Schleimhaut der Bronchien ist etwas gerötet und geschwollen. Der Lungenhilus ist beiderseits o. B., Halsorgane o. B., Brustaorta o. B. Die Milz ist mässig vergrössert, sehr blutreich, von morscher Konsistenz, dunkelbrauner Schnittfläche. Zeichnung ist erkennbar. Die Nieren und Leber sind ebenso wie die übrigen Bauchorgane sehr blutreich, sonst frei von makroskopischen Veränderungen. Die Fistel in der linken Leistenbeuge ist oberflächlich und reicht etwa nur 2—3 cm in die Tiefe. Die Hirnsektion ist ohne Besonderheiten.

Auf Grund dieses Sektionsbefundes dachte man zunächst an eine sarkomatöse Geschwulst des Herzens; die mikroskopische Untersuchung ergab aber die überraschende Tatsache des Vorliegens einer Tuberkulose.

Die umstehende Abbildung zeigt das eröffnete Herz und man sieht darauf sehr deutlich die infiltrativen Geschwulstmassen und die Konglomerattuberkel im rechten Vorhof und rechten Ventrikel.

Im mikroskopischen Bilde, das einem Schnitt durch die am rechten Ventrikel beschriebenen Geschwulstmassen entstammt, sieht man an der mikroskopisch erkennbaren Grenze zwischen Neubildung und Herzfleisch die Herzmuskelfasern aufgelockert und von spärlichen Rundzellen durchzogen. Mehr gegen die Neubildung zu werden die Muskelfasern immer spärlicher, die Rundzellen häufiger. Eine scharfe Grenze lässt sich nicht feststellen. In dem eigentlichen Geschwulstgewebe sieht man überall versprengte Herde noch gut erkennbarer Muskelfasern, zwischen diesen aber ringsherum Herde neugebildeten Gewebes, die auf den ersten Blick das typische Bild einer Tuberkulose darbieten. Man sieht hier klein- bis grossfleckige Bezirke völliger Gewebsnekrose. In den Randpartien liegen zahlreiche Riesenzellen vom Typus der Langhans'schen Zellen. Das zwischen ihnen liegende Netz noch kernhaltiger Zellen

besteht aus kleineren und grösseren Rundzellen sowie zum Teil auch aus Epitheloidzellen. Bei einer Durchsicht des ganzen Schnittes fällt vor allem auf, dass die Riesenzellen mehr nesterartig und haufenweise angeordnet sind und dass dort, wo mehrere von ihnen, unabhängig von den verschiedenen grossen Käseherden, zusammenliegen, noch typische frische Tuberkel nachzuweisen sind. Gerade bei diesen ist der für die Tuberkel charakteristische Aufbau aus Epitheloid- und Rundzellen sehr deutlich. Die Gefässversorgung der Neubildung ist sehr spärlich, die Gefässintima ist zart. Von einer deutlichen perivaskulären Infiltration oder Venendurchwachsung durch Granulationsgewebe im Sinne Rieder's kann nicht gesprochen werden. Hier, wie auch in den Grenzpartien der Neubildung, besteht keine besondere Bindegewebs- oder Schwielenbildung.

Weitere von verschiedenen anderen Stellen entnommene Schnittpräparate ergaben stets das gleiche histologische Bild. Unter Zusammenfassung des makroskopischen und histologischen Befundes handelt es sich also um eine schwere adhäsive



tuberkulöse Perikarditis und infiltrative tuberkulöse Umwandlung eines grossen Teils des Myokards nebst Bildung einiger Konglomerattuberkel im rechten Vorhof und im rechten Ventrikel.

Da es aber trotz genauer Durchsicht mehrerer nach Ziehl-Neelsen gefärbter Präparate und auch bei Antiforminanreicherung des zerzupften Tumorgewebes nicht gelang, Tuberkelbazillen nachzuweisen, ausserdem auch die Färbung auf Much'sche Granula negativ ausfiel, somit also der sicherste Beweis für Tuberkulose fehlt, so könnte man in unserem Falle vielleicht auch an das Vorliegen einer Herzmuskelsyphilis denken, die in 2 Formen, der knotigen oder gummösen und der diffusen fibrösen oder interstitiellen vorkommt und makroskopisch wie mikroskopisch mit der Herzmuskeltuberkulose grosse Aehnlichkeit hat. Demzufolge konnte bei einzelnen in der Literatur beschriebenen Fällen von Herzmuskeltuberkulose und Herzmuskelsyphilis auf dem Obduktionstische, d. h. makroskopisch, die Diagnose Tuberkulose resp. Lues nur nach dem

übrigen Organbefund angenommen werden. War ein solcher nicht vorhanden und fiel auch, wie es nicht selten vorkam, Bazillennachweis und Tierversuch negativ aus, so war man zur Sicherstellung der Diagnose auf das mikroskopische Bild angewiesen. Die differential-diagnostischen Merkmale, die vor allem durch v. Baumgarten zu Anfang dieses Jahrhunderts festgelegt wurden, haben dann auch zu wiederholten Malen erst eine einwandfreie Diagnosenstellung ermöglicht, wie z. B. auch in dem vor kurzem in dem pathologischen Institut der Universität Breslau vorgekommenen und von Reim beschriebenen Fall.

Von den differentialdiagnostischen Merkmalen zwischen Tuberkulose und Syphilis ist fürs erste hervorzuheben die Neigung zur Bindegewebsbildung bei der syphilitischen Neubildung und die gleichmässige Verteilung desselben, während bei der Tuberkulose meist vorher schon ein käsiger Zerfall eintritt. Von den im Bindegewebe gelegenen Zentren der Zellenwucherung setzt sich dann, ganz im Gegensatz zur Tuberkulose, die Infiltration der Zellen vielfach keilförmig spaltend zwischen die Muskelfasern fort, ohne dass zunächst eine Veränderung der Muskelfibrillen zu erkennen wäre. Erst später zeigt sich die Wirkung der Umschnürung und Durchwucherung der Muskelbündel in einer Verfettung und Atrophie derselben und in einer Verklumpung und einem Zerfall der Kerne.

Bei den sowohl der Lues als auch der Tuberkulose eigenen Nekrosen wies v. Baumgarten darauf hin, dass die gummöse Nekrose viel langsamer vor sich gehe, wie die bei der Tuberkulose, und dass man deshalb bei der ersteren noch Zellumrandungen, besonders von Blutgefässen und andere Reste der gesunden Substanz oft als feines Fasernetz sehen kann, während bei Tuberkulose jede Spur hiervon verschwunden sei.

Die Blutgefässe kommen nach den Angaben obigen Autors im Gegensatz zu den ganz oder fast ganz gefässlosen Tuberkeln auch nur bei der syphilitischen Neubildung vor, die durchweg gefässhaltig und gleichmässig kapillarisiert sind.

Einen besonderen Wert legt v. Baumgarten bei der Differentialdiagnose zwischen Lues und Tuberkulose auf die Art der Zellen und ihre Anordnung. Die syphilitische Neubildung soll nach ihm fast durchweg aus relativ kleinen Zellen bestehen, ähnlich dem reinen Granulationsgewebe, während die tuberkulöse Neubildung in ihren wesentlichen Bestandteilen aus relativ grossen Zellen (Epitheloid- und Langhans'schen Riesenzellen) zusammengesetzt sein soll. Die Epitheloidzellen stehen, weil sie aus Bindegewebszellen hervorgegangen sind, mit den jungen Bindegewebszellen der Syphilome (den Fibroblasten) histogenetisch auf einer Stufe und sind diesen sehr ähnlich; aber die Fibroblasten der syphilitischen Wucherung erreichen doch nur ausnahmsweise die Grössenausbildung und den Kernreichtum der epitheloiden Tuberkelzellen. Weiter unterscheiden sich die beiden Zellarten dadurch voneinander, dass die

Fibroblasten, „mögen sie diffus oder in Form umschriebener grösserer oder kleinerer Herde auftreten, ganz gleichmässig verteilt liegen und von den leukozytären Infiltrationen immer stark verdeckt werden, während die Epitheloidzellen der Tuberkulose in scharf begrenzten Haufen und Nestern oder in grösseren Lagern beisammenliegen, grosszellige Knötchen oder Knötchengruppen bildend, die völlig oder fast völlig frei von Lymphozyten sein können."

Von den Langhans'schen Riesenzellen behauptet v. Baumgarten, dass dieselben für die Tuberkulose allein charakteristisch seien und in den reinen Fällen syphilitischer Wucherung nach seinen Beobachtungen überhaupt nicht vorkommen, wenngleich er diese Zellen nicht für ein absolut pathognostisches, histologisches Kennzeichen der Tuberkulose erachtet.

Verschiedene in der Literatur als Syphilome beschriebene Fälle mit mikroskopisch vorhandenen Langhans'schen Riesenzellen fasst v. Baumgarten als Kombination von Lues mit Tuberkulose auf, obschon er die Möglichkeit eines gelegentlichen Vorkommens der Langhans'schen Zellen in Syphilomen nicht in Abrede stellt.

Verschiedentlich fand ich jedoch diese Angabe v. Baumgarten's nicht bestätigt. Busse, van Huellen, Kockel, Mracek, v. Virchow, Brodowsky und Lewin beobachteten, dass gerade in den gummös veränderten Muskeln Riesenzellen und zwar verhältnismässig in grosser Zahl vorkommen. Auch Thorel schrieb in seiner Abhandlung über viszerale Syphilis: „Die Zahl der Riesenzellen ist eine erstaunlich grosse, die Art ihrer Verteilung aber variabel . . .; dabei sind sie regellos oder häufig in schwarmartigen Zügen innerhalb der gesamten Granulationskolumnen zerstreut . . . Ungeachtet der weitgehenden Dissemination der Riesenzellen lässt sich doch häufig ein gewisses lokales Abhängigkeitsverhältnis derselben zu den Nekroseherden nicht verkennen. Manchmal umgeben sie diese in mehr oder minder geschlossener Anordnung reifenförmig von allen Seiten oder sind doch vorwiegend in ihrer Nähe lokalisiert." Wie im allgemeinen bei der Lues, so sollen nach v. Baumgarten auch bei einer akut verlaufenden Tuberkulose Epitheloid- und Riesenzellen nur sehr spärlich vorkommen können, und gegenüber den sekundären Leukozyteninfiltrationen zurücktreten, jedoch würden in solchen Fällen die Tuberkelbazillen sehr zahlreich vorhanden zu sein pflegen.

Als weitere differentialdiagnostische Merkmale zwischen Lues und Tuberkulose gibt Lubarsch im Aschoff'schen Lehrbuch an, dass in den Gummen die Verkäsung diffuser und ausgedehnter ist und dass tuberkuloide Knötchen in ihnen bei Färbung auf elastische Fasern sich oft als Gefässreste mit riesenzellhaltigem Granulationsgewebe entpuppen.

Wie schwierig übrigens auch in der Dermatohistologie die Differentialdiagnose zwischen Syphilis und Tuberkulose sein kann, erkennt man am

besten aus der vor wenigen Monaten erschienenen Arbeit von Prof. Erich Hoffmann in Bonn, der an mehreren mikroskopischen Schnitten zeigte und durch Tierexperiment „mit völliger Sicherheit bewies, dass das syphilitische Virus selbst in dem einfachen Gewebe der Hornhaut tuberkuloide Veränderungen in Gestalt typischer Tuberkel hervorzurufen vermag“ und durch das Experiment am Kaninchen die Lehre von der Spezifizität des histologischen Tuberkels endgültig widerlegte. Sein Schlusssatz lautet: „Tuberkuloide Strukturen kommen im Haut- und Unterhautgewebe nicht nur bei Tuberkulose, sondern auch bei Syphilis, Lepra, Sporotrichose und anderen Pilzerkrankungen vor.“ Der Einwand, dass es sich bei solchen Fällen von Syphilis, die den gewöhnlich der Tuberkulose eingentümlichen geweblichen Aufbau zeigen und besonders die für die Tuberkulose typischen Epitheloid- und Langhans'schen Riesenzellen in grösserer Zahl aufweisen, um eine Mischinfektion (Tuberkulose + Syphilis) handelt, ist von Jadassohn, Hoffmann u. a. zurückgewiesen worden.

Kommen wir nun auf obigen von uns beobachteten Fall von Herzmuskelerkrankung zurück, so spricht hier nicht mehr als alles gegen die Annahme einer Lues. Abgesehen davon, dass die Patientin eine venerische Infektion negierte, lässt auch die sonstige Anamnese keinen diesbezüglichen Schluss zu. Sie hatte niemals Fehlgeburten und ihre beiden noch lebenden Kinder sind gesund und normal entwickelt. Auch der negative Ausfall der Wassermann'schen Reaktion, die im hiesigen serologischen Institut angestellt wurde, spricht gegen eine Lues, ebenso wie die Tatsache, dass das Herz ganz isoliert von der Geschwulst ergriffen ist und auch an den Gefässen irgend welche luische Veränderungen nicht wahrnehmbar sind.

Ausser diesen Momenten lässt das ganze Aussehen der Geschwulstmassen nicht an eine syphilitische Affektion denken. In den meisten der beschriebenen Fälle von luetischer Herzmuskelaffektion handelt es sich um ganz kleine multiple Gummata oder um ein grösseres Gumma, nur vereinzelt sind die Fälle von fibröser oder interstitieller Erkrankung des Herzmuskels, die aber niemals unserem Falle ähnelten und auch niemals eine solche gewaltige Ausdehnung wie bei unserer Beobachtung zeigten. Niemals ferner fand sich unter den beschriebenen Fällen von Herzmuskelsyphilis eine solche intensive Ausdehnung des Prozesses auf das Perikard, während dieses bei Tuberkulose des Herzens einen häufigen Befund bildet.

Gegen die Annahme einer Lues spricht aber nicht weniger auch der mikroskopische Befund. Ich habe bereits die mikroskopisch differentialdiagnostischen Merkmale zwischen Lues und Tuberkulose des Herzmuskels auseinandergesetzt und möchte hier noch kurz die auf Tuberkulose hinweisenden Punkte zusammenfassen. Für Tuberkulose spricht: Der Mangel an Bindegewebsbildung, das Fehlen der bei der Syphilis überall

vorhandenen feinen Netze der zugrunde gegangenen kontraktilen Substanz, die nur spärliche Gefässversorgung, der Bestand der Neubildung aus verhältnismässig grossen Zellen, darunter zahlreiche Epitheloid- und Langhans'sche Riesenzellen, die haufenweise angeordnet sind.

Nach alledem ist also trotz des negativen Bazillennachweises an der Diagnose Herzmuskeltuberkulose nicht zu zweifeln. Ob diese nun primär ist oder von der tuberkulösen Perikarditis ausging, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Doch lässt die gewaltige Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses im Myokard, wie ich sie fast in keinem der bisher beschriebenen Fälle erwähnt fand und wie sie in der beigefügten Abbildung deutlich erkennbar ist, eher an eine primäre Erkrankung des Herzfleisches und an eine sekundäre des Perikards denken. Besonders interessant ist in unserem Falle auch das völlige Fehlen einer tuberkulösen Lungenaffektion oder einer Drüsentuberkulose, die doch weitaus in der Mehrzahl der Fälle die Infektionsquelle für die Herzmuskeltuberkulose bilden. Die bei der Autopsie gefundenen pleuritischen Verwachsungen sind nach Angabe von Herrn Prof. Dr. Fahr durchaus nicht auf Tuberkulose verdächtig. Ob bei dem in der Anamnese erwähnten Abszess in der linken Leistenbeuge trotz des negativen mikroskopischen Befundes bei der Operation nicht doch eine tuberkulöse Erkankung zugrunde lag, wurde hier leider nicht kontrolliert, da der glänzende Ernährungszustand der Patientin zunächst nicht an eine Tuberkulose denken liess und man bei der Autopsie wegen der gewaltigen Ausdehnung des infiltrativen Prozesses, wegen der multiplen Tumoren im rechten Vorhof und rechten Ventrikel und wegen des Fehlens einer sonstigen tuberkulösen Affektion, wie schon oben erwähnt, makroskopisch die Diagnose Sarkom des Herzens gestellt hatte. Aus diesem Grunde möchte ich deshalb auch nicht mit Sicherheit von einer primären Herzmuskeltuberkulose sprechen, obgleich die Wahrscheinlichkeit derselben besteht. Bemerkenswert ist in unserem Falle noch die Tatsache, dass die Patientin bei einer so ausgedehnten Zerstörung des Herzmuskels, die doch sicherlich lange zurücklag, noch bis sechs Wochen vor ihrem Tode erhebliche körperliche Arbeiten leisten konnte und bis zu ihrem unerwarteten und plötzlichen Tode verhältnismässig so geringe Beschwerden hatte. In Uebereinstimmung damit findet sich in der Literatur auch wiederholt die Tatsache erwähnt, dass bei einer Herzmuskeltuberkulose klinisch nur geringe Herzstörungen nachzuweisen sind, und bei klinischen Beobachtungen fast immer eine Myokarditis angenommen worden ist.

Zum Schlusse möchte ich noch den Gedanken Platz greifen lassen, ob es sich bei unserem aussergewöhnlichen Falle von Herzmuskeltuberkulose nicht um eine Infektion mit dem Typus bovinus gehandelt haben könnte, zumal die Patientin durch ihre Tätigkeit reichlich Gelegenheit zu einer derartigen Infektion hatte. Leider konnte ja aus obigen Gründen eine Untersuchung darauf nicht vorgenommen werden.

Literaturverzeichnis.

1) v. Baumgarten, Ueber die histologische Differentialdiagnose zwischen den tuberkulösen und syphilitischen Prozessen, speziell zwischen tuberkulöser und gummöser Orchitis. Wiener med. Wochenschr. 1900. Nr. 47. — 2) Dürck, Die Tuberkulose der einzelnen Organe. Herz. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1897. 2. Jahrg. S. 319. — 3) Dürck und Oberndorfer, Tuberkulose. 4. Kapitel: Herz. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1901. 6. Jahrg. S. 345. — 4) G. Herxheimer, Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Syphilis. 5. Herz. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1907. 11. Jahrg. 1. Abt. S. 186. — 5) Erich Hoffmann, Tuberkuloseähnliche Gewebsveränderungen bei Syphilis, Lepra und Sporotrichose. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 26. — 6) E. Kaufmann, Beitrag zur Tuberkulose des Herzmuskels. Berliner klin. Wochenschr. 1897. Nr. 31. — 7) B. Niemeyer, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Herzmuskeltuberkulose. Ref. im internat. Zentralbl. f. Tuberkuloseforschung. Bd. 9. S. 324. — 8) J. Noël, Ref. im Zentralbl. f. allg. Pathol. 1893. 4. Bd. S. 438. — 9) G. Raviart, La tuberculose du myocarde. Archives de médecine. 1906. Ref. im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 17. Bd. S. 683. — 10) Reim, Ein Beitrag zur Kenntnis der Herzmuskeltuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1916. S. 654. — 11) Ch. Thorel, Pathologie der Kreislauforgane. A. Herz. XIV. Tuberkulose, Syphilis des Herzens. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1904. 9. Jahrg. 1. Abt. S. 886. XIII. Tuberkulose und Syphilis des Herzens. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 11. Jahrg. 2. Abt. S. 438. 14. Jahrg. 2. Abt. S. 452. 17. Jahrg. 2. Abt. S. 668.

XXI.

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses in Berlin-Pankow.

Die Bedeutung des Blutkörperchenvolumens für die klinische Blutuntersuchung.

Von

M. Bönniger.

(Mit 5 Kurven im Text.)

Zur Bestimmung des Blutkörperchenvolums (Bk.-Vol.) kommt für klinische Zwecke nur die Zentrifugiermethode in Betracht. Trotz ihrer Einfachheit und Sicherheit in der von mir[1]) im Jahre 1909 gegebenen Form scheint man sich ihrer noch nicht in grösserem Umfang zu bedienen. Dabei lassen die von mir[2]) und R. Meyer[3]) veröffentlichten Untersuchungsreihen wohl keinen Zweifel, dass diese Methode selbst für chemische Untersuchungen genügend genau ist. Und der lapidare Ausspruch Türk's, es sei ein Frevelmut die Hb.-Bestimmung durch eine so unexakte Methode ersetzen zu wollen, bedarf einer Korrektur:

Für einen Grossbetrieb, wo die Hb.-Bestimmung, welche es auch sei, womöglich ein Student macht, ist diese meist eine recht unexakte Methode und es wäre Frevelmut, aus solchen Ergebnissen grosse Schlüsse ziehen zu wollen. Wenn ich dagegen von einem Studenten die Vol.-Bestimmung machen lasse, so trifft er das schon beim ersten Mal, auch wenn er nicht sehr geschickt ist. Ich habe einen Wert, der von der Wahrheit sicher nur wenige Prozent abweicht.

Wenn ich weiter diesen Wert als Massstab für die Schwere der Anämie gelten lasse, so erlebe ich dabei keine Enttäuschung. Allerdings muss zugegeben werden, dass die Hb.-Bestimmung für die Beurteilung des Grades der Anämie vorläufig massgebend sein muss, während die Zahl hierfür überhaupt nicht in Betracht kommt. Es liegt das daran, dass die Zahl gegenüber dem Vol. recht inkonstant ist. Die Mikrozytie ist eben recht häufig, auch wenn keine Anämie besteht; bei dieser mit Ausnahme der Perniziosa in schweren Fällen so gut wie nie fehlend.

Etwas anders gestaltet sich die Bewertung der drei genannten Methoden für die Differentialdiagnose der Perniziosa. Hier hat sich der bekannte Färbeindex, obgleich er von zwei verschiedenen Faktoren abhängig ist, aufs Beste bewährt. Nur der Umstand, dass diese beiden Faktoren fast immer in gleicher Richtung wirken, geben dem F.-I. seinen hohen praktischen Wert. Für den Praktiker ist deshalb Hb.-Bestimmung und Zählung im allgemeinen ausreichend.

Dass aber die Klinik und gar die Hämatologie von einer so ausgezeichneten und wichtigen Untersuchungsmethode keinen Gebrauch macht, ist äusserst bedauerlich. Vor allem würden solche Anschauungen, wie sie noch von Urväterszeiten sich in der Hämatologie gehalten haben wie: Imbibition mit Plasma, Quellung der Bk., die grosse

---

1) Berliner klin. Wochenschr.

2) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1912 u. 1919.

3) R. Meyer, Ebenda. Bd. 19.

Bedeutung der Bk. für den Wassertransport usw. restlos verschwinden. All das gibt es nicht. Von Quellung der Bk. kann man vielleicht reden, wenn die Blutbahn mit grossen Mengen Wasser überflutet wird. Praktisch spielt das keine Rolle, eben so wenig wie bei der Hb.-Bestimmung. Eine physikalisch-chemisch ganz unmögliche Vorstellung ist die Imbibition mit Plasma. Ich bin darauf an anderer Stelle näher eingegangen.

Ich habe bereits darauf hingewiesen, dass die Zahl für die Beurteilung der Schwere der Anämie recht bedeutungslos ist. Man ist im allgemeinen der Meinung, dass der gebräuchliche F.-I. ein Massstab für den Hb.-Gehalt der Zellen ist. Absolut ist das ja auch richtig. Aber es wird doch niemand bezweifeln, dass es nicht ganz gleichgültig ist, ob dabei der Hb.-Gehalt der Bk.-Substanz herabgesetzt ist, oder ob die Bk. zwar normal zusammengesetzt, aber zu klein sind. Offenbar liegt auch hier der Gedanke zugrunde, dass das Bk. sich wie ein Schwamm verhält, der sich voll Plasma saugen kann, um dies dann bei Gelegenheit wieder hinauszudrücken. Da wäre freilich der Bestand an Hb. massgebend, die Grösse gleichgültig. Aber die Dinge liegen eben ganz anders.

Der F.-I. ist von den beiden Faktoren abhängig, der Grösse der Zellen und ihrem prozentischen Hb.-Gehalt. Nur wenn der letztere herabgesetzt ist, kann von einem verringerten Hb.-Gehalt der Bk. gesprochen werden. Um diese Dinge in Beziehung zu setzen, habe ich dem bekannten Färbeindex (F.-I.-Zahl) den wahren F.-I. (F.-I.-Vol.) gegenüber gestellt, der uns Aufschluss über die Färbekraft der Bk.-Substanz gibt. Normaliter ist auch er (x) = 1. Man erhält ihn nach Analogie des F.-I.-Zahl, indem man den Hb.-Gehalt durch das Vol. dividiert und die erhaltene Zahl durch 2 · 2 dividiert (100 : 45)[1]. Ist nun der F.-I.-Zahl herabgesetzt, der F.-I.-Vol. aber = 1, so liegt eine Mikrozytie vor, während die Färbekraft der Bk.-Substanz normal ist. Sind beide Indizes gleich niedrig, so sind die Bk. normal gross, aber Hb.-arm. Das ist sehr selten. Im allgemeinen kann man sagen: Bei der Herabsetzung des F.-I. im alten Sinne spielt die Mikrozytie eine sehr viel grössere Rolle als die echte Hypochromie. Wie gross der Anteil der beiden Faktoren an der Herabsetzung des F.-I.-Zahl ist, lässt sich zahlenmässig ausdrücken durch Differenz (F.-I.-Vol. — F.-I.-Zahl · 100)[2] = durch Mikrozytie hervor-

---

1) Der Normal-Hb.-Gehalt von 100 entspricht annähernd einem Vol. von 45.

2) Diese Zahl gibt nicht etwa gleichzeitig den Grad der Mikrozytie an, wie der Capps'sche Vol.-Index. Das wäre nur der Fall, wenn der F.-I.-Vol. = 1 wäre. Die Aufstellung des Capps'schen Index halte ich für überflüssig, da er nicht ohne weiteres mit dem alten F.-I. in Beziehung zu setzen ist, und anderseits die absolute Bk.-Grösse ein recht übersichtliches Mass der Mikrozytie darstellt. (Wenn wir das Vol. 50 als normal annehmen, so ist ja Grösse und Capps'scher Index die gleiche Zahl.) Eine andere Frage ist, ob die Feststellung der Pseudohypochromie von Wert ist. Das ist sie zweifellos, so lange der gebräuchliche F.-I. die grosse praktische Bedeutung besitzt, die er wohl auch immer behalten wird aus naheliegenden technischen Gründen. Wissenschaftlicher Wert kommt diesem jedoch selbstverständlich nicht zu. Grösse der Bk. als Mass der Mikrozytie und Hb.-Gehalt der Bk. oder F.-I.-Vol. als Mass der echten Hypochromie sind die Werte, welche für die klinische Beurteilung der Bk.-Beschaffenheit allein in Betracht kommen.

gerufene Pseudohypochromie in Prozent und (1 — F.-I.-Vol.) · 100 = echte Hypochromie, verringerte Färbekraft der Bk.-Substanz.

Die Herabsetzung des F.-I.-Zahl durch die Mikrozytie ist wie gesagt sehr viel häufiger als die echte Hypochromie. Besonders in allen Fällen mit normalem oder wenig herabgesetztem Hb.-Gehalt ist fast stets die Mikrozytie die Ursache des herabgesetzten F.-I.; im allgemeinen kommt es nur bei stärkeren Anämien auch zur Hypochromie.

Als Regel dürfte gelten: Bei einer über das Gewöhnliche hinausgehenden Neubildung von Bk. kommt es zunächst zur Bildung kleiner aber normal zusammengesetzter Bk., erst bei schweren Insuffizienzen tritt eine Verschlechterung der Bk.-Zusammensetzung ein. Die Anaemia perniciosa und die Chlorose seien hier ausdrücklich ausgenommen. In ganz seltenen Fällen kommt ausser bei der Chlorose eine Herabsetzung der Bk.-Konzentration vor, bei normalem oder sogar erhöhtem Vol. und Zahl, ein Befund, der nur mit Hilfe des Vol. festzustellen ist. Welche Bedeutung ihm zukommt, müssen erst weitere Untersuchungen ergeben. Soviel kann man wohl sagen, dass auch hier eine schwere Störung der Blutbildung vorliegen muss, wenn auch keine Anämie besteht, ja eine Polyzythämie vorhanden sein kann.

Praktisch weniger bedeutungsvoll ist die Unterscheidung: Hyperchromie und Pseudo-Hyperchromie durch Makrozytose bedingt. Deshalb wenig bedeutungsvoll, weil es eine nennenswerte echte Hyperchromie nicht gibt. Die chemische Untersuchung bei der Anaemia perniciosa hat ergeben, dass die Konzentration der Bk. die Norm in einzelnen Fällen etwas übersteigt, im allgemeinen durchaus normal ist. Es kann sogar eine geringe Herabsetzung der Bk.-Konzentration vorkommen. Demgegenüber ist, wie bereits Capps an dem grossen Material von 30 Fällen nachgewiesen, die Makrozytose konstanter und ihre Feststellung vielleicht im einzelnen Falle doch für die Diagnose von Bedeutung.

Wie die Hypo- und Pseudo-Hypochromie lassen sich die Verhältnisse auch bei der Hyper- bzw. Pseudo-Hyperchromie zahlenmässig darstellen, indem man F.-Vol. von F.-I.-Zahl abzieht. (F.-I.-Vol. — 1) · 100 bedeutet die Pseudohyperchromie.

Ungemein wichtig ist die Vol.-Bestimmung für die Polyzythämie. Nur das Vol. ermöglicht es eine Vermehrung der Zellmasse — und nur bei einer solchen kann im Ernst von einer Polyzythämie die Rede sein — von der Pseudopolyzythämie zu unterscheiden, bei der zwar die Zahl vermehrt, das Vol. aber normal oder gar verringert ist. Bei der Stauungspolyzythämie findet sich meist eine Mikrozytie ganz im Gegensatz zu dem, was man erwarten sollte, und die Pseudopolyzythämie ist häufiger als die echte Polyzythämie. Bei hoher Zahl und niedrigem oder normalem Hb.-Gehalt ist ja die Annahme einer Pseudopolyzythämie gerechtfertigt, während bei der echten Polyzythämie natürlich der Hb.-

Gehalt hoch ist, wenn auch meist nicht der Zahl entsprechend. Denn häufig besteht eine Mikrozytose, bei Zahlen über 10 Mill. muss eine solche vorhanden sein. Es ist einleuchtend, dass nur das Vol. über die Verhältnisse Klarheit schaffen kann. Insbesondere ist für die Kreislaufverhältnisse allein das Vol. massgebend, während natürlich die Zahl ganz bedeutungslos ist. Die Erschwerung des Kreislaufs ist lediglich durch Erhöhung des Vol. gegeben und ich bin überzeugt, dass genaue Viskositätsbestimmungen eine völlige Parallelität mit dem Vol. ergeben würden. Die Beschaffenheit des Serums tritt demgegenüber ganz zurück und erst recht die der Bk.-Substanz.

Es ergibt sich daraus, dass das Vol. nicht nur für die Diagnose der Polyzythämie, sondern auch für die Therapie unentbehrlich ist. Eine noch so hohe Zahl kann z. B. niemals die Indikation zum Aderlass geben, vielmehr ist das Vol. hier ausschlaggebend.

Die hohe klinische Bedeutung der Vol.-Bestimmung kann danach wohl nicht zweifelhaft sein. Und doch sind die klinischen Arbeiten, die sich damit beschäftigen, ausserordentlich spärlich, insbesondere solche Arbeiten, die nicht das Vol. als Ersatz für andere Methoden anwenden wollen, sondern vielmehr durch vergleichende Untersuchungen unsere Kenntnis des Blutes bei Gesunden und Kranken zu erweitern bestrebt sind. Ausser dem Untersuchungswege von Capps[1]) (mittels Hämatokrit ohne Zusatz) sind mir keine grösseren Reihen von solchen bekannt.

Was nun zunächst das normale Vol. und die Grösse der Bk. betrifft, so habe ich gemeinsam mit meinem Mitarbeiter Ascher vor einer ganzen Reihe von Jahren zunächst das Bk.-Vol. des normalen Menschen durch Untersuchungen an 120 Gesunden bestimmt (60 Frauen und 60 Männern). Der mittlere Bk.-Vol. betrug bei den Männern 44,7 bei den Frauen 41 pCt., der höchste Wert bei den Männern 53,2, Frauen 46,0, der niedrigste 40,4 und 36,0.

Die Mittelwerte sind identisch mit den von Kossler[2]), allerdings nur in wenigen Fällen nach Bleibtreu's Methode gefundenen. Er gibt an bei Männern 44,4, bei Frauen 41 pCt.

Trotz der kleinen Zahl Kossler's lege ich einigen Wert auf die Uebereinstimmung seiner und meiner mit so grundverschiedenen Methoden gewonnenen Mittelzahlen.

Capps' Werte weichen von unseren nicht unerheblich ab. Er gibt als Mittelzahl 48 pCt. an; bei Männern 50,5 (gegenüber 44,7), bei Frauen 46,5 (gegenüber 41). Diese Differenz kann verschiedene Gründe haben: Wenn wir davon absehen, dass die Zahl von 4 Männern und 6 Frauen wohl kaum zur Feststellung von Normalzahlen genügt, kann die Leistungsfähigkeit der Zentrifugen diese Verschiedenheit bedingen; dann könnte jedoch auch eine Gerinnung während des Zentrifugierens

1) Medical Research. 1903. Vol. X.
2) Zentralbl. f. innere Med. Bd. 97.

höhere Werte ergeben. Endlich besteht durchaus die Möglichkeit, dass unter sehr verschiedenen Lebensbedingungen auch das mittlere Vol. der Bk. verschieden ist.

Bei Kinder fanden wir Werte, welche annähernd den der Frauen entsprechen. Erst in der Pubertät scheint sich dann das Blut beim männlichen Geschlecht allmählich auf den männlichen Typ einzustellen. In den ersten Lebensjahren ist das Vol. noch etwas kleiner bis auf 32 pCt. hinunter, mit zunehmendem Alter steigt es dann langsam an.

Vergleichen wir unsere Befunde mit den bezüglich der Zahl in der Literatur niedergelegten Verhältnissen. Als Mittelzahlen werden mit Welker 5000000 bzw. 4500000 angegeben. Wir können nun unsere Mittelzahlen mit diesen in Beziehung setzen, indem wir die Grösse der einzelnen Bk. bezeichnen durch Division von Vol. durch Zahl. Für Männer fanden wir ein mittleres Vol. von 44,7 pCt. In 1 mm^3 findet sich ein absolutes Vol. von 0,447 $mm^3 = 447000000\,\mu^3$; dividirt durch 5000000 ergibt 89,4 μ^3; für die Frauen 91,1 μ^3. Im Mittel also annähernd 90 μ^3.

Diese Grösse stimmt ziemlich mit den Zahlen überein, die wir durch vergleichende Zählung und Vol.-Bestimmung an einer Anzahl Gesunder ermittelt. Die Untersuchungen werden in der Weise vorgenommen, dass von dem herausquellenden mit Hirudin verrührten Blutstropfen zuerst eine Pipette zur Zählung[1]), dann das Volummeter, endlich eine 2. Pipette zur Zählung entnommen wurde. Doppelbestimmungen für das Vol. erübrigen sich.

Tabelle 1.

Frauen	Bk.-Zahl		Vol. in pCt.	Bk.-Grösse μ^3
1	4 520 000 4 490 000	4 500 000	38,2	90
2	4 500 000		40,4	90
3	3 870 000 3 830 000	3 850 000	36,8	95
4	4 430 000		42,2	95
5	3 900 000		36	92
6	4 300 000 4 100 000	4 200 000	40	95
7	4 260 000 4 200 000	4 230 000	39,2	93
8	4 020 000 4 240 000	4 130 000	36,4	87
9	4 600 000 4 400 000	4 500 000	43,2	96
10	4 800 000 4 600 000	4 700 000	41,5	88
Mittel	4 300 000		39,4	91,5

Männer	Bk.-Zahl		Vol. in pCt.	Bk.-Grösse μ^3
1	5 070 000 5 170 000	5 120 000	49,9	97
2	4 830 000 4 760 000	4 790 000	47,9	93
3	3 800 000 4 100 000	3 950 000	39,5	100
4	4 480 000 4 280 000	4 380 000	40,8	93
5	4 500 000		42,3	96
6	5 100 000		49,3	96
7	5 800 000		53,2	92
8	4 700 000 5 100 000	4 900 000	43,0	88
9	4 900 000		45,4	93
10	5 400 000 5 200 000	5 350 000	52,8	100
Mittel	4 870 000		46,4	95,3

1) Auch für die Zählung und Hb.-Bestimmung erweist sich der Hirudinzusatz als sehr angenehm. Niemals entstehen Gerinnungen; die Aufsaugung lässt sich äusserst exakt vornehmen.

Die Mittelwerte der Bk.-Zahl sowohl für Männer als Frauen sind etwas niedriger als die Welker'schen. Dementsprechend fallen auch die Mittelwerte der Bk.-Grösse etwas höher aus. Jedoch ist die Abweichung von unserm oben angegebenen Wert von 90 nicht erheblich und wir dürfen wohl das Vol. von 45 pCt. einer Zahl von 5000000 und einem Hb.-Gehalt von 100 entsprechend ansehen.

Im ganzen ist die Grösse der Bk. beim Gesunden recht konstant und ist bei Männern und Frauen die gleiche. Auch bei Kindern und Säuglingen weicht sie von der der Erwachsenen nicht ab.

Wenn ich nun zu den pathologischen Blutbefunden übergehe, so hat es natürlich keinen Sinn, das gesamte vorliegende Material hier anzuführen. Ich beschränke mich auf einige Reihen von Untersuchungen, die das oben Ausgeführte illustrieren sollen.

Bekanntlich findet sich bei sehr vielen Kranken, selten auch bei anscheinend Gesunden eine ganz normale oder sogar hohe Bk.-Zahl, während der Hb.-Gehalt niedrig ist: herabgesetzter F.-I.-Zahl. Nun fehlt uns ja meist ein absolutes Mass für den Hb.-Gehalt. Die Sahli'schen Vergleichsröhrchen sind nicht konstant; ursprünglich waren sie ja erheblich heller, auch blassen sie im Laufe der Zeit ab.

Bei meinen chemischen Untersuchungen ergab sich die nötige Korrektur von selbst, da im allgemeinen einem bestimmten N-Wert ein ganz bestimmter Hb.-Wert entspricht. (cf. Zur Blutanalyse, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1919.) So mussten die mit einem der neueren Vergleichsröhrchen gefundenen Werte um 10 pCt. erhöht werden.

Ich führe zunächst eine Anzahl von Untersuchungen meines Mitarbeiters R. Meyer durch einige eigene vermehrt an. Sie sind deshalb für die vorliegenden Fragen besonders wertvoll, weil gleichzeitig der N-Gehalt der Bk. bestimmt ist. Einzelne Fälle, wo N und Hb. nicht einigermassen übereinstimmen, sind fortgelassen aus Gründen, die in den chemischen Untersuchungen näher erörtert sind. Zunächst eine Reihe von Karzinomfällen, bei denen bis auf 1 Fall keine Anämie besteht, jedoch ein herabgesetzter F.-I.-Zahl.

Tabelle 2.

Karzinomkranke.

	Hb.	Zahl	Vol.	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Pseudo-hypo-chromie	Hypo-chromie	Grösse
1	94,6	6740000	45,5	0,72	0,94	22	6	70
2	95,7	4500000	43,5	1,05	1,0	+ 5	0	97
3	102	5330000	43	0,96	1,08	4 (12)	+ 8	81
4	92,4	6000000	43	0,77	0,98	21	2	72
5	88	6200000	40,5	0,7	0,99	29	1	65
6	48	4800000	25,5	0,5	0,86	36	14	53

Wie man sieht, ist in allen Fällen das F.-I.-Vol. normal bis auf den einen mit Anämie, bei dem aber auch die Hypochromie gegenüber der

Pseudohypochromie gering ist. In allen anderen Fällen ist die Ursache der Herabsetzung des F.-I.-Zahl ausschliesslich die Mikrozytie.

Aehnlich verhalten sich die Indices bei der Lungentuberkulose, bei der ja auch ein herabgesetzter F.-I.-Zahl ohne eigentliche Anämie sehr häufig ist.

Tabelle 3.

Lungentuberkulosen.

	Hb.	Zahl	Vol.	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Pseudo-hypo-chromie	Hypo-chromie	Grösse μ^3
1	104,5	6 730 000	49	0,78	0,97	19	3	73
2	95	5 700 000	43	0,82	1,0	18	0	62
3	84,7	5 220 000	40	0,81	0,97	16	3	76
4	78	5 600 000	40	0,75	0,89	14	11	70
5	84,7	4 790 000	40	0,88	0,96	8	4	83
6	83,6	5 310 000	39	0,79	0,98	19	2	73
7	73,7	4 660 000	39	0,79	0,86	7	14	84
8	79	5 960 000	38,5	0,66	0,93	27	7	64
9	77	4 680 000	38,5	0,82	0,92	10	8	82
10	81,4	4 460 000	35	0,91	1,05	14	5	80
11	88	5 380 000	45	0,81	0,89	8	11	84
12	97	5 510 000	41	0,88	1,04	16	4	74,5
13	67	5 810 000	35,5	0,58	0,86	28	14	56
14	75	5 700 000	34	0,68	1,00	32	0	62

In einem einzigen Falle (7) ist die Hypochromie stärker ausgesprochen als die Pseudohypochromie. Nur noch in drei anderen Fällen überschreitet die Herabsetzung des F.-I.-Vol. 10 pCt. um ein Geringes, während die Pseudohypochromie recht erheblich ist bis 32 pCt. Im allgemeinen ist die Herabsetzung des F.-I.-Vol. unbedeutend, wenn auch im Durchschnitt gegenüber den Karzinomen deutlich.

Bei den Lungentuberkulosen haben wir bereits 3 Fälle von Hyperchromie (über 10 pCt.) ohne ausgesprochene Anämie kennen gelernt. Unter meinem übrigen recht grossen Material findet sich eine solche (abgesehen von der Chlorose), wie wiederholt betont, nur selten. Ich führe noch folgende Tabelle an:

Tabelle 4.

Hypochromien.

		Hb.	Zahl	Vol.	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Pseudo-Hypo-chromie pCt.	Hypo-chromie pCt.
1	Lungentuberkulose	92	—	47	—	0,89	—	11
2	Normal-Retroflexio	68	5 010 000	36	0,68	0,86	18	14
3	Nierenerkrankung	118	—	65	—	0,85	—	15
4	Herzinsuffizienz	88	7 200 000	48	0,6	0,83	23	17

Fall 2 ist zuvor als normal bezeichnet. Doch muss man ein Blut mit einem Hb.-Gehalt von 68 doch wohl als anämisch bezeichnen. Trotzdem bleibt natürlich die Hypochromie bemerkenswert. Noch auf-

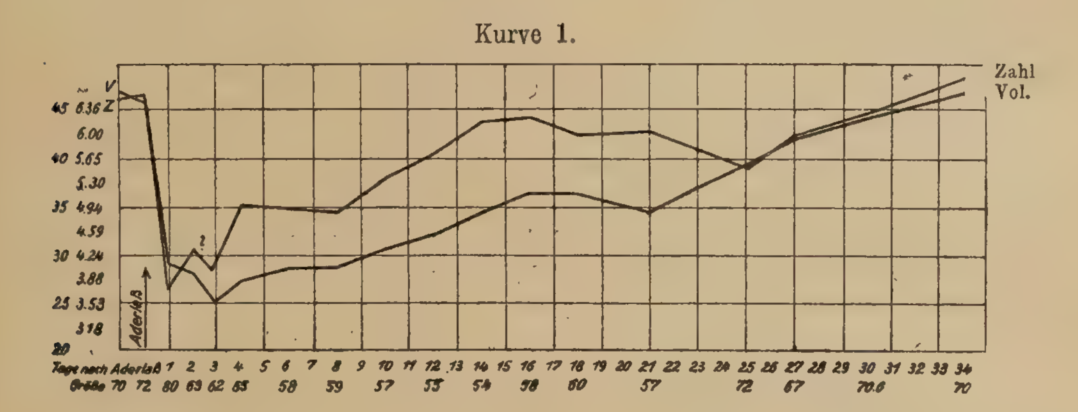
fälliger ist diese in den beiden Fällen 3 und 4, die bei den Polyzythämien erwähnt werden.

Ich gehe nun zu den eigentlichen Anämien über. Das Vol. ist natürlich hier mehr oder minder stark herabgesetzt und zwar im allgemeinen proportional dem Hb.-Gehalt. Den niedrigsten Wert fand ich bisher mit 4,6 pCt. Doch kommen zweifellos noch kleinere Werte vor und in dem bekannten Fall von perniziöser Anämie Quincke's ist sicherlich das Vol. noch sehr viel kleiner gewesen, etwa 1,5—2 pCt.

Die posttraumatische Anämie.

Die Verhältnisse bei dieser Anämie, über die wir noch am besten orientiert sind, lassen sich gut in den beigefügten Kurven[1]) erkennen. Zunächst eine Aderlass-Anämie beim Hund. Das Blut wurde vorher 2 mal genau untersucht, dann ein grosser Aderlass gemacht. Das kleinste Vol. ist erst am 3. Tag nach dem Aderlass verzeichnet, während die Zahl schon am 2. Tag ansteigt.

Kurve 1.



Man muss wohl daraus schliessen, dass bis zu diesem Tage eine Verdünnung des Blutes stattfindet und zwar eine so erhebliche, dass die Verdünnung den mehr als normalen Zuwachs an Bk. überwiegt. Die Meinung Nägeli's, dass beim Blutverlust zunächst die Bk. im Knochenmark zurückgehalten würden, ist zwar teleologisch aber nicht sachlich begründet. Die Bk.-Abgabe in den Blutbereitungsstellen dürfte zunächst dieselbe bleiben; da aber die Abnutzung sicherlich absolut genommen bei der so stark verminderten Zahl kleiner ist als vorher, so muss der Zuwachs prävalieren. Auch ist es durchaus nicht ausgeschlossen, dass bei der posttraumatischen Anämie sogar relativ der Zerfall geringer ist als normal. Wie dem auch sei, jedenfalls überwiegt der Flüssigkeitsstrom aus den Geweben zunächst den Bk.-Zuwachs bis zu drei Tagen. Indessen ist es doch schwer verständlich, wie vom ersten bis zum vierten Tage das Vol. von 29,6 auf 27,5 heruntergeht, zugleich aber die Zahl um 1,27 Mill. zunimmt. Selbst wenn die Verdünnung so stark wäre, dass eingerechnet die Abnutzung nur noch Dreiviertel des alten Bestandes im mm³ vorhanden wäre,

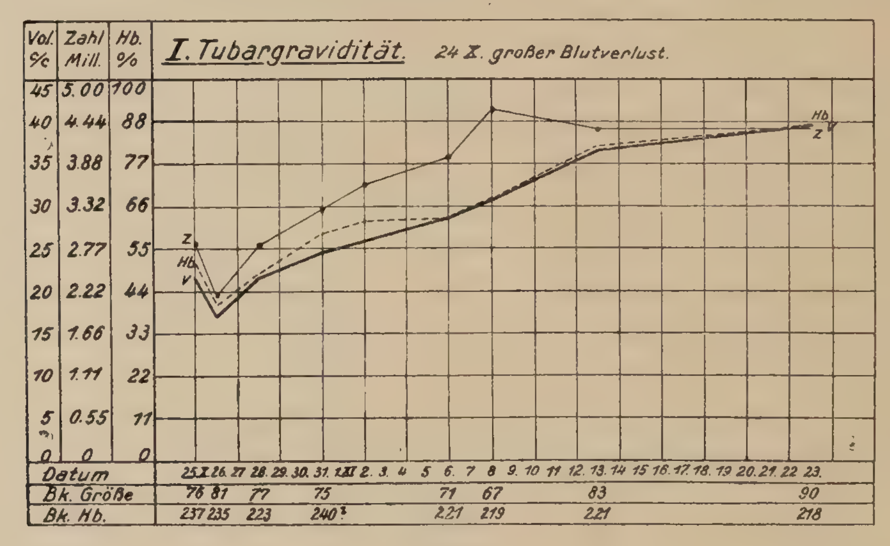
---

1) Näheres über die kurvenmässige Darstellung von Blutuntersuchungen siehe Bönniger l. c. Beim Menschen entspricht ein Vol. von 45 der Zahl 5000000 und einem Hb.-Gehalt von 100. Den Bk.-Hb.-Gehalt erhält man durch Division von Hb. : Vol. · 100. Die Normal Bk.-Hb.-Zahl ist 222.

würden diese 22,2 Vol.-Prozent einnehmen und für die zukommenden 1,27 Mill. würden nur 5,3 pCt. übrig bleiben, was eine Grösse von 42 mm³ ergäbe. Zur Klarstellung der Vorgänge in den ersten Tagen nach dem Aderlass sind noch weitere recht genaue Untersuchungen notwendig.

Sicher ist, dass die Mikrozytie der jungen Bk. nach Aderlass sehr hochgradig sein muss, da schon der Durchschnitt nach kurzer Zeit so erhebliche Verkleinerungen ergibt. Dass hier nicht etwa Schrumpfung der alten Bk. stattfindet, ist ja leicht durch das Verhalten des Hb. nachzuweisen.

Auffällig ist, dass die Bk.-Grösse zunächst etwas wächst. Das habe ich in mehreren Fällen auch bei den posttraumatischen menschlichen Anämien gefunden. Es hat das zweifellos nichts mit einer osmotischen Vergrösserung zu tun, denn die Δ-Depression des Blutes ändert sich nach dem Aderlass kaum oder sinkt eine Spur. Allmählich kommt dann



Kurve 2.

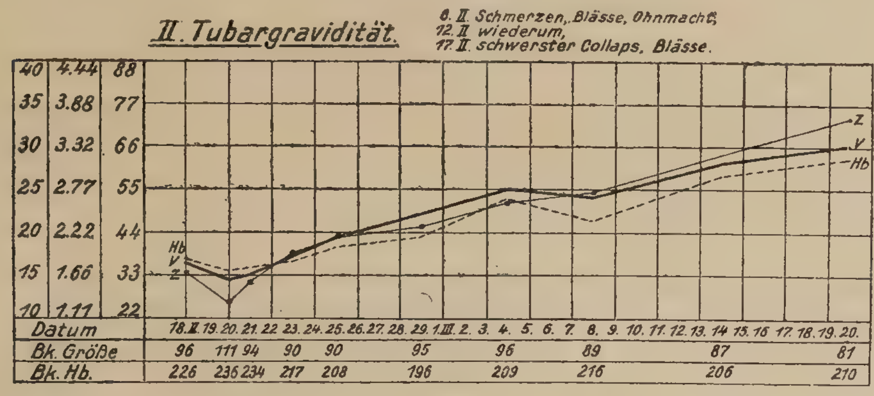
die gesteigerte Blutbildung in der Mikrozytose zum Ausdruck. Am 14. Tage ist die normale Zahl schon annährend erreicht zugleich mit dem Maximum der Mikrozytie. Weiterhin werden nun normal grosse Bk. gebildet.

Beim Menschen sind die Verhältnisse ähnlich. Ich verfüge über eine Anzahl von Tubargraviditäten, die sofort nach der inneren Blutung operiert wurden. Zunächst eine Kurve (2), die der vom Hunde sehr ähnlich ist. Man sieht hier zugleich, dass der Hb.-Gehalt der Bk. ganz normal bleibt. Auch hier ist nach 15 Tagen die normale Zahl erreicht, die Mikrozytie am hochgradigsten. Nach vier Wochen ist der Blutbefund völlig normal.

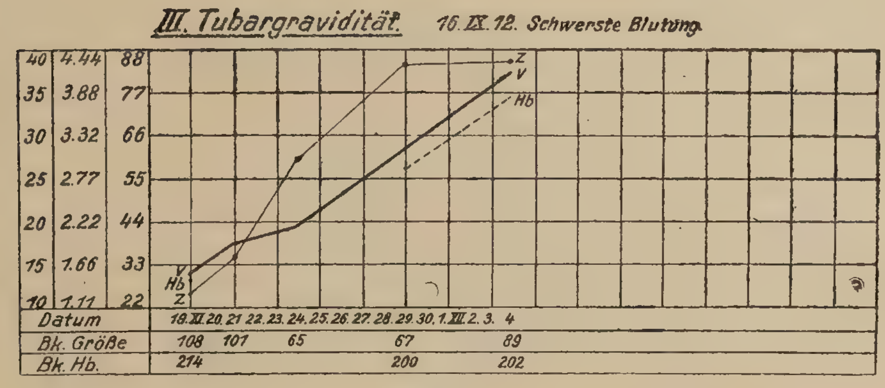
Nun verlaufen die Kurven nicht immer so regelmässig. Es fehlt die Mikrozytie gerade bei verzögerter Reparation nicht selten fast ganz. Auch kommt geringe Hypochromie vor (Kurve 3).

Eine ausserordentlich stürmische Regeneration zeigt Kurve 4. Die Mikrozytie erreicht hier besonders hohen Grad. Wenn auch der Hb.-Gehalt der Bk. etwas zurückbleibt, so ist doch die Mikrozytie bei weitem vorherrschend.

Dieses Verhalten: erhebliche Mikrozytie bei schneller Reparation, unbedeutende oder gar fehlende Mikrozytie bei verzögerter Reparation beweist, wie falsch es ist die Mikrozytie als ein ungünstiges Symptom anzusehen. Bei der posttraumatischen Anämie kann man im Gegenteil sagen, je hochgradiger anfangs die Mikrozytie, desto schneller die Re-



Kurve 3.



Kurve 4.

generation. Sicherlich ist die Mikrozytie stets als die Folge einer veränderten Blutbildung anzusehen. Die Annahme Capps', dass hämolytische Toxine die Ursache der Mikrozytie oder Atrophie, wie er es nennt, sei, ist gänzlich unhaltbar.

Sekundäre Anämien.

Ich möchte hier nur einige Fälle anführen, die ich chemisch untersucht und seiner Zeit veröffentlicht habe. Es sind nur solche, bei welchen N- und Hb.-Bestimmung gut übereinstimmen. Nur diese erscheinen mir für unsere Frage zuverlässig genug. Bei den posttraumatischen Anämien bieten ja die Reihenuntersuchungen einige Gewähr für die Zuverlässigkeit.

Tabelle 5.

Sekundäre Anämien[1]).

		Hb.	Zahl	Vol.	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Hypochromie	Pseudo-Hypochromie	Grösse
1	Nephritis	46	3,8	22	0,61	0,95	5	34	58
2	Unbekannte Ursache . . .	38	2,65	18	0,7	0,91	9	21	67
3	Ca	30,7	2,65	18	0,58	0,77	25	19	68
4	Ca	13,3	1,25	8	0,53	0,75	25	22	63

Wie man sieht, kann die echte Hypochromie bei den sekundären Anämien recht bedeutend sein. Die Mikrozytie tritt in den schweren Fällen gegenüber der Hypochromie zurück. Es liegt jedoch auf der Hand, dass bei der Mannigfaltigkeit des Verlaufs und der Ursachen der Anämien, unter denen ja Blutungen häufig eine grosse Rolle spielen, keine auch nur annähernde Proportionalität der Hypochromie etwa zu der Hb.-Herabsetzung zu erwarten ist. Die akute Blutung lässt ja, wie wir gesehen haben, die Indizes zunächst unverändert. Eine Hypochromie pflegt dabei in der Regel sich auch späterhin nicht einzustellen. Dass die Hypochromie bei bestimmten Anämien regelmässiger zu finden wäre als bei anderen, konnte nicht festgestellt werden.

Eine Ausnahme macht

die Chlorose.

Auch hier verfüge ich leider nicht über chemische Untersuchungen und bin auf einige ältere Untersuchungen angewiesen, da auf meiner Abteilung in den letzten Jahren (vor dem Krieg) kaum eine typische Chlorose zur Beobachtung gekommen[2]).

Tabelle 6.

Chlorosen.

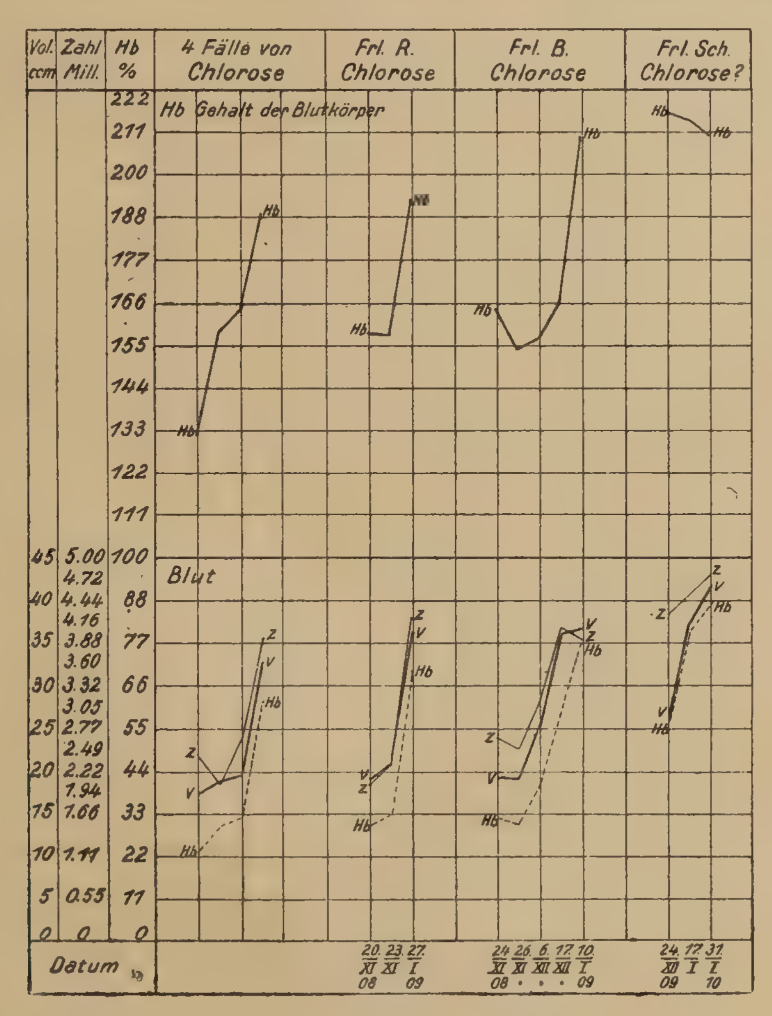
Datum	Hb. pCt.	Vol. ccm	Zahl	Grösse	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Pseudo-Hypochromie	Hypochromie
			I. Frl. R.					
20. 11. 1908	30	19	2 100 000	91	0,71	0,72	1	28
23. 11.	33	21	2 300 000	91	0,71	0,71	0	29
27. 1. 1909	70	36,3	4 260 000	85	0,87	0,82	5	13
			II. Frl. B.					
24. 11. 1908	32	19,5	2 650 000	73	0,60	0,75	15	25
26. 11.	30	19,4	2 500 000	77	0,60	0,70	10	30
6. 12.	40	25,5	3 100 000	82	0,64	0,71	7	29
17. 12.	60	36,2	4 100 000	88	0,73	0,76	3	24
10. 1. 1909	77	36,8	3 900 000	94	0,98	0,95	3	5

1) Diese wie auch die nachfolgenden Untersuchungen bei perniziösen Anämien sind an Bk. angereicherten Blut angestellt, die Werte dann auf den ursprünglichen Hb.-Wert umgerechnet (cf. Bönniger l. c.).

2) Ich weiss nicht, ob die Chlorose überhaupt seltener geworden ist, jedenfalls ist das für die hiesige Bevölkerung anzunehmen.

Datum	Hb. pCt.	Vol. ccm	Zahl	Grösse	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Pseudo-Hypo-chromie	Hypo-chromie
			III. Frl. R.					
19. 1. 1909	23	17,4	2 440 000	72	0,47	0,60	13	40
			IV. Frl. G.					
	62	32,7	3 930 000	83	0,78	0,86	8	14
			V. Frl. Sch.					
24. 12. 1909	55	25,5	4 250 000	60	0,647	0,98	33	2
17. 1. 1910	80	37,3	4 500 000	83	0,88	0,97	9	3
31. 1. 1910	87	41,4	4 780 000	86	0,91	0,95	4	5

In vier dieser Fälle ist sehr bemerkenswerter Weise die echte Hypochromie vorherrschend, während die Mikrozytie zurücktritt bzw. ganz fehlt. (Nur im letzten Falle ist es umgekehrt.) Dieser Befund stimmt überein mit dem Kossler's, dass die Bk. bei der Chlorose wasserreicher sind. (Allerdings bin ich der Meinung, dass man hier nicht von Quellung reden sollte, da auch die Bk.-Grösse zumeist deutlich



Kurve 5.

herabgesetzt ist.) Kossler glaubt, dass dies ein regelmässiger Befund bei der Chlorose sei, jedenfalls konstanter als bei sonst einer Anämie. Freilich verfügt auch er nur über wenige Fälle.

Ein grösseres Material hat Capps (l. c.) Er findet in leichten Fällen bei herabgesetztem F.-I. die Bk.-Grösse normal, bei schwereren Mikrozytie. Bei diesen übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen kann es wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass bei der Chlorose umgekehrt wie bei allen anderen Anämien die Hypochromie die Pseudohypochromie bei weitem überwiegt. Die Hb.-Armut der Bk. ist also für die Chlorose etwas Charakteristisches, wenn auch natürlich nichts Pathognomonisches. Dass in seltenen Fällen auch sonst einmal dieser chlorotische Blutbefund vorkommt, ändert daran nichts. Den Befund einer so hochgradigen Hypochromie ohne Mikrozytose, wie ihn Fall 1 bietet, halte ich bei anderen Anämien für ausgeschlossen. Damit gewinnt für die Chlorose die Vol.-Bestimmung grosse differentialdiagnostische Bedeutung. Infolge des so gänzlich abweichenden Verhaltens möchte ich glauben, dass im letzten Fall eine Chlorose nicht vorliegt. Besonders gut lassen sich die Verhältnisse in den beigefügten Kurven übersehen.

Die perniziöse Anämie.

Ich verweise hier auf das, was ich S. 452 gesagt. Es genügt die Belege anzuführen.

Tabelle 7.
Perniziöse Anämien.

	Hb.	Zahl	Vol.	F.-I.-Zahl	F.-I.-Vol.	Hyperchromie	Pseudo-Hyperchromie pCt.	Grösse μ^3
1	28	1 400 000	12,8	1,00	1,00	—	—	91
2	34	970 000	16,3	1,75	0,94	—6	75	168
3	13,5	520 000	6	1,30	1,02	2	28	116
4	20	720 000	8,5	1.39	1,07	7	32	118
5	40	1 300 000	17	1,54	1,06	6	48	130
6	17	700 000	8	1,21	0,97	—3	18	114
7	73	2 410 000	30	1,52	1,10	10	42	124
8	50	1 920 000	21	1,32	1,10	10	22	110
9	84,7	3 830 000	40,5	1,10	0,95	—5	10	106
10	27	900 000	11,5	1,50	1,06	6	44	128
11	41	1 730 000	19	1,2	1,0	—	20	111
12	33	1 150 000	15,4	1,44	0,97	—3	44	135
13	48	1 870 000	23,7	1,26	0,92	—8	26	127
14	20	700 000	8,2	1,4	1,1	10	30	120
15	12	320 000	4,6	1,88	1,1	10	78	145

Wie man sieht, ist der erhöhte F.-I.-Zahl fast ausschliesslich der Makrozytose zuzuschreiben. Nur viermal ist eine deutliche echte Hyperchromie (10 pCt.) verzeichnet. Fünfmal ist der F.-I.-Vol. sogar um

ein geringes kleiner als 1. Ich betone, dass der N-Gehalt und das spezifische Gewicht der Bk. dem durchaus entsprechen. Immerhin ist der Gegensatz zu den hochgradigen Hypochromien bei den schweren sekundären Anämien recht bedeutend.

Vaquez'sche Polyzythämien.

Dass bei den hochgradigen Fällen eine Mikrozytie vorhanden sein muss, erwähnte ich schon. In Fall 3 ist die Bk.-Grösse jedoch ganz normal. In allen Fällen ist das Bk.-Vol. ausserordentlich vermehrt. Nur bei der späteren Untersuchung von Fall 2 ist das Vol. stark herabgesetzt, während die Zahl immer noch sehr hoch ist. Ich verweise auf das S. 452/53 Gesagte.

Ganz anders verhalten sich

Symptomatische Polyzythämien und Pseudopolyzythämien.

Bis auf die drei letzten Fälle ist trotz der zum Teil sehr vermehrten Zahlen von einer eigentlichen Polyzythämie keine Rede. Ja bei der ungewöhnlich hohen Zahl von 8,18 Mill. findet sich ein Vol., welches das normale Mittel nicht ganz erreicht. Der Hb.-Gehalt entspricht dem Vol. (F.-I.-Vol. = 1). Die Bk.-Grösse beträgt nur 54 μ^3. Hier ist die Mikrozytie besonders hochgradig. Bei dem vorletzten Fall fehlt mir leider die Zahl und der Hb.-Gehalt ist nach dem N-Gehalt der Bk. (cf. Zur Blutanalyse l. c.) berechnet. Der Hb.-Gehalt würde hier nicht eine so hochgradige Polyzythämie vermuten lassen (echte Hypochromie 15 pCt.).

Tabelle 8.

Vaquez'sche Polyzythämien.

		Zahl	Vol.	Hb.	Grösse
1		13 000 000	85	—	65
1a	Nach drei Wochen	12 000 000	84	173	69
2		8 000 000	78	180	90
2a	Nach drei Jahren	5 990 000	35	68	58
3		10 200 000	80	164	78

Symptomatische Polyzythämien und Pseudopolyzythämien.

		Zahl	Vol.	Hb.	Grösse
1	Tabes	6 690 000	47	106	70
2	Lues	6 730 000	42	84,7	62
3	Lungenembolie, Stauung	6 730 000	49	104,5	73
4	Nephritis	6 640 000	51,5	103,5	77
5	Vier Wochen später	6 530 000	51	113	78
6	Herzinsuffizienz	7 220 000	48	88	66
7	do.	8 180 000	44	97	54
8	do.	7 500 000	57	—	76
9	do.	—	63	118	—
10	do.	6 550 000	56	120	85,5

Im übrigen darf man wohl annehmen, dass die symptomatischen Polyzythämien niemals so hochgradig, wie die Vaquez'schen und durchaus nicht so häufig sind. Für die Erklärung der symptomatischen Polyzythämien sind unsere Untersuchungen nicht ohne Bedeutung. Sie weisen darauf hin, dass eine stärkere Neubildung stattgefunden haben muss, da sie fast immer mit einer Mikrozytie einhergehen. Diese Theorie hatte ja schon ohne dies die grössere Wahrscheinlichkeit für sich.

Zugleich beweist aber die Hypochromie in 2 Fällen von 3 symptomatischen echten Polyzythämien, dass die Blutbildung dabei erheblich gestört sein kann.

XXII.

Aus der medizinischen Abteilung des Kantonspitals Winterthur
(Leitender Arzt: Priv.-Doz. Dr. O. Roth).

Zur Kenntnis der Arrhythmien beim Morbus Basedowii.

Von

Med.-Prakt. **Hedwig Huber,**
Assistenzärztin.

(Hierzu Tafeln XI und XII.)

Ueber die unregelmässige Herztätigkeit bei der Basedow'schen Krankheit finden wir in der Literatur nur wenige eingehendere Angaben.

Sattler (21) führt in seiner Monographie über Morbus Basedowii an, dass die Schlagfolge des Herzens im allgemeinen eine regelmässige sei, dass aber auch eine Arrhythmie des Pulses, wenigstens zeitweilig, im Verlaufe der Krankheit keine so seltene Erscheinung sei. Er beschreibt dann aus seinen eigenen Beobachtungen einen Fall von Arrhythmie bei einem 28 jährigen Fräulein mit Morbus Basedowii mit beträchtlicher Pulsbeschleunigung und deutlicher Arrhythmie, bei welchem nach einer Reihe normaler Pulse sich ein typischer Pulsus bigeminus einstellte.

Weitere Angaben über die Häufigkeit des Auftretens von Arrhythmie bei Morbus Basedowii finden wir bei Germain Sée (zitiert nach Sattler), welcher die Herzarrhythmie als ein häufiges Vorkommnis erklärte. Pierre Marie hat in 11 Fällen nur einmal Arrhythmie beobachtet. Kocher erwähnt 4 Fälle mit Arrhythmie bei den 97 von ihm genau beobachteten Fällen. Murray fand unter 180 Fällen nur 12 mit Unregelmässigkeit des Rhythmus, Schultze bei 2 unter 50 Basedowfällen.

Mosse (14) erwähnt bei 128 Basedowfällen nur einen Fall von hochgradiger Unregelmässigkeit der Herztätigkeit bei einer Frau, bei der keine Erscheinungen von Arteriosklerose nachweisbar waren.

Stiller (23) beobachtete bei einer in den 40er Jahren stehenden Frau, während einer akuten Verschlimmerung, bei äusserst schwachem, 180 Schläge in der Minute betragendem Pulse regelloseste Arrhythmie.

Eine interessante Beobachtung stammt von Graefe, welcher im Jahre 1867 einen Fall beschreibt, in welchem die einzelnen Herzkontraktionen höchst ungleich waren; bei Zählung der Kontraktionen ergaben sich über dem Herzen immer 6—8 Kontraktionen mehr als Schläge am Radialpuls (Extrasystolie? Arrhythmia perpetua?).

Hingston Fox beschreibt die Arrhythmie als ein ziemlich häufiges Vorkommnis bei Morbus Basedowii. Chvostek (3) führt in seiner kürzlich erschienenen Monographie aus, dass bei Basedow in der Regel die Herzaktion regelmässig sei, dass geringfügige, passagere Unregelmässigkeiten wohl zeitweise vorkommen, dass ausgesprochene Arrhythmien jedenfalls zu den Seltenheiten gehören und zumeist nicht durch den Morbus Basedowii als solchen bedingt seien.

In allen den oben erwähnten Fällen ist eine genauere Beschreibung und Analyse der beobachteten Arrhythmien nicht gegeben.

Erst bei Eppinger (6) (Handb. d. Neurol., Bd. 4) finden wir eingehendere Angaben über die Schlagfolge des Herzens bei Morbus Basedowii. Nach diesem Autor sind Arrhythmien ziemlich selten: unter 89 Fällen beobachtete er zweimal extrasystolische Arrhythmien, während er wechselnde Frequenz als häufig angibt, und zwar Schwankungen im Verlauf von 2 bis 3 Minuten zwischen 120 und 80. In manchen Fällen war ein Pulsus irregularis respiratorius nachweisbar; ebenso konnte er in solchen Fällen Bradykardie provozieren, teils durch Druck auf das Auge, teils durch Reizen der Nasenschleimhaut mit Tabakrauch.

Falta (8) erwähnt in seiner Monographie das Vorkommen von Arrhythmien bei Basedow überhaupt nicht.

Auf die wichtige Arbeit Gerhardt's (9) wird später eingegangen werden.

Im folgenden möchte ich versuchen, die Herzunregelmässigkeiten einiger Basedowfälle etwas genauer zu analysieren. Es konnte dies an polygraphischen Kurven vorgenommen werden, die Herr Privatdozent Dr. Roth im Laufe der Jahre gesammelt und mir zur Bearbeitung übergeben hat.

In erster Linie sei es mir gestattet, mich mit zwei Basedow-Patientinnen zu beschäftigen, welche normalerweise einen vollkommen regelmässigen Puls zeigten, bei welchen jedoch experimentell ausgesprochene Arrhythmie erzeugt werden konnte. Bei den übrigen 4 Fällen handelt es sich um spontan aufgetretene Unregelmässigkeit, welche in einem Fall nur vorübergehend, bei den übrigen 3 Kranken während der ganzen Dauer der Beobachtung ziemlich gleichmässig vorhanden war.

Fall 1. Frau Sch., 41jährig. Auf die chirurgische Klinik in Zürich im November 1913 aufgenommen[1]).

Anamnese: Familienanamnese o. B. Als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten; 10 Geburten. Mit 16 Jahren angeblich Nierenentzündung. Nach der vorletzten Geburt vor 3 Jahren bemerkte Pat. das Auftreten eines „dicken Halses“; derselbe soll seit dieser Zeit langsam gewachsen sein. Seit Herbst besteht etwas Engigkeit. Seit 3 Jahren sei Pat. etwas aufgeregter, was auch der Umgebung auffiel,

---

1) Die Krankengeschichten von Fall 1, 4 und 6 wurden mir von Herrn Professor Sauerbruch gütigst überlassen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank abstatten möchte.

besonders stark seit einem halben Jahre, seit die Menses ausbleiben. Seit dieser Zeit soll eine starke Abmagerung eingesetzt haben, angeblich weil der Appetit schlecht war, und Pat. viel Kopfweh hatte. Stuhlgang und Exurese o. B.

Status praesens: Pat. macht einen aufgeregten Eindruck. Rechte Lidspalte anscheinend weiter als linke und das rechte Auge etwas weiter vorstehend. Kein seltener Lidschlag. Konvergenz gut. Pupillen gleichweit, reagieren gut. — Hals: Deutliche Vorwölbung in der vorderen Halspartie, bestehend aus mehreren walnussgrossen Knoten. Schwirren über der ganzen Struma, sichtbare Pulsation. — Lunge o. B. — Herz: Spitzenstoss 1 Querfinger innerhalb der linken Mamillarlinie im 5. Interkostalraum, hebend. Grenzen normal. 1. Ton sehr laut, metallisch pochend über dem ganzen Herzen. 2. Ton kurz und klappend. 2. Pulmonalton sehr laut und klappend. Ueber dem ganzen Herzen nach dem 1. Ton lautes systolisches Geräusch. Pulsfrequenz: 136, regelmässig. — Abdomen: o. B. Patellarreflexe lebhaft, Tremor der Hände angedeutet. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker. — Blutstatus: Hämoglobin 70 pCt., Erythrozyten 4752000, Leukozyten 3800 (58 pCt. polynukleäre Leukozyten, 41 pCt. Lymphozyten, 1 pCt. eosinophile Leukozyten).

Krankengeschichte: 29. 10. 1913. Bei Bettruhe beruhigt sich Pat. etwas.

14. 11. Die Pulszahlen bewegen sich konstant um 110 bis 126 Schläge in der Minute.

Am 9. 12. wurde bei der Pat. ein Adrenalinversuch gemacht (0,0008 g Adrenal. hydrochlor. subkutan).

Während des Versuches wurden in kurz aufeinanderfolgenden Zeiträumen polygraphische Kurven aufgenommen unter gleichzeitiger Bestimmung des Blutdrucks.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammengestellt in bezug auf die Beeinflussung der Pulsfrequenz, des Rhythmus und des Blutdruckes.

Tabelle I.

Zeit	Puls	Blutdruck mm Hg.	Bemerkungen
Vor der Injektion	120 regelmässig	100	—
3 Min. nach Injektion	152 „	—	Beginn des Herzklopfens, starker Tremor.
4 „ „ „	145 E.-S.	—	—
5 „ „ „	165 „	150	Dyspnoe.
7 „ „ „	150 regelmässig	—	—
10 „ „ „	135 (108) regelm.	160	—
15 „ „ „	142 regelmässig	160	—
20 „ „ „	128 „	150	—
25 „ „ „	125 „	140	—
30 „ „ „	120 „	130	Noch wenig Herzklopfen.
35 „ „ „	115 „	120	Kein Herzklopfen mehr.
40 „ „ „	115 „	115	—

Nach der Injektion von Adrenalin steigt die Pulsfrequenz sehr rasch in die Höhe unter gleichzeitigem Auftreten von Herzklopfen. Schon nach 5 Min. beträgt die Frequenz 165 Schläge in der Minute gegenüber 120 beim Beginn des Versuches. Erst nach 30 Min. fällt die Pulszahl wieder zur normalen Zahl zurück.

Auch die Beeinflussung des Blutdrucks ist sehr ausgesprochen. Bei Beginn des Versuches beträgt der Blutdruck 100 mm Hg., steigt nach 10 Min. auf 160 mm Hg. und fällt langsam wieder auf 115 mm Hg.

Was nun den Rhythmus des Herzens betrifft, ist derselbe vor der Injektion vollständig regelmässig. In der betreffenden Venenpulskurve sind a-, c- und v-Welle deutlich ausgebildet; es besteht also ein vollständig normaler Reizablauf. Schon 4 Min. nachher treten in den Kurven vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen auf, ebenso

noch nach 5 Min. Nach 7 Min. ist die Herzreaktion wieder vollkommen regelmässig. Ganz kurz möge auch noch auf den Befund 10 Min. nach der Injektion hingewiesen werden, wobei die vorhergehende Beschleunigung plötzlich einer kurze Zeit dauernden Pulsverlangsamung Platz machte, indem die Pulsfrequenz von 150 auf 110 Schläge zurückging. Es ist hier zu einer plötzlich auftretenden stärkeren Vaguswirkung gekommen, was auch daran zu erkennen ist, dass zugleich eine Andeutung von Arrhythmia respiratoria vorhanden ist. Wohl fraglos handelt es sich hier um die Vaguswirkung des Adrenalins (siehe z. B. Oswald), wobei wir allerdings im Gegensatz zu diesem Autor die Frage noch offen lassen möchten, ob es sich dabei wirklich um direkte oder nicht vielmehr indirekte Wirkung auf den Vagus handelt. Nach 12 Min. ist die Herzaktion wieder vollständig regelmässig und beschleunigt.

20. 12. Der Puls zeigt immer dieselben Zahlen und schnellt bei geringster psychischer Aufregung noch weiter in die Höhe.

2. 1. 1904. Ohne Operation gebessert entlassen.

Fall 2. Frau A., 29jährig. Am 17. 4. 1917 auf die medizinische Abteilung des Kantonsspitals Winterthur aufgenommen.

Anamnese: Mutter und Bruder Kropf, sonstige Familienanamnese o. B. Pat. war früher nie ernstlich krank. 1911 trat während der ersten Schwangerschaft eine Anschwellung des Halses und leichtes Hervortreten der Augen auf. Nach der Geburt nahmen die Erscheinungen zu, dazu kam Zittern in den Händen. Diese Erscheinungen blieben während etwa 2 Jahren bestehen. 1914 war Pat. beschwerdefrei. Seit Herbst 1915 starker Tremor der Hände, Exophthalmus, Struma, Handschweisse, schlechter Schlaf.

Status praesens: Sehr lebhafte Frau mit raschem Gedankenablauf. Beidseitiger, ziemlich hochgradiger Exophthalmus, Graefe +, Moebius —, Stellwag —. Pupillen reagieren prompt. Braune Pigmentation in der Umgebung beider Augen. Hals: Umfang 36 cm, walnussgrosser Knoten, vom rechten Thyreoidallappen ausgehend, ebenso links ein walnussgrosser Knoten. Keine Pulsation, keine Gefässgeräusche. Thorax gut gebaut. Lungen o. B. Herz: Grenzen nicht erweitert. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, Herztöne rein, Herzaktion regelmässig. Puls gut gefüllt, regelmässig, nach der Aufnahme 120, später 80. Abdomen o. B. Extremitäten: Feinschlägiger, sehr ausgeprägter Tremor der Hände, feuchte Handflächen. Reflexe lebhaft. Dermographismus mit Andeutung einer Urticaria factitia.

Blutbild: Polymorphkernige Leukozyten 68,0 pCt., eosinophile Leukozyten 1,4 pCt., Lymphozyten 22,6 pCt., Mono- und Uebergangsformen 8,0 pCt.

Krankengeschichte: 13. 4. 1917. Pat. zeigt eine leichte Labilität des Pulses. Morgens 78, abends 104 Schläge.

In den am 17. 4. bei der Pat. aufgenommenen Kurven zeigt sich ein vollständig normaler, regelmässiger Reizablauf. Die Vorhofszacke lässt sich in der Venenpulskurve leicht nachweisen. Vagusreiz, hervorgerufen durch Druck auf die Bulbi, ergibt eine ausgeprägte Sinusbradykardie. Die längste Pulsdauer beträgt 1,6 Sek., während sie vor der Vagusreizung 0,45 Sek. beträgt. Als Nachwirkung treten ausgesprochene Vagusschwankungen der Pulsfrequenz auf.

Am 18. 4. wird bei der Pat. eine Adrenalininjektion von 0,4 mg gemacht. Das Resultat dieses Adrenalinversuches ist in nebenstehender Tabelle II zusammengestellt.

Die Pulsfrequenz steigt also in diesem Falle nur in geringem Masse von 136 Schlägen in der Minute auf 145 Schläge nach 16 Min. Auch der Blutdruck wird nur wenig verändert, er nimmt von 130 mm Hg. zu bis auf 145, um mit Schwankungen nach 35 Min. wieder zum Anfangswert zurückzufallen.

Der Herzrhythmus bleibt während des ganzen Versuches regelmässig, spontane Extrasystolen treten nicht auf. Dagegen kommen sie stets infolge von Vagusreiz, welcher immer durch Druck auf die Bulbi erzeugt wird, zum Vorschein.

Tabelle II.

Zeit	Puls regelm.	Blutdruck mm Hg.	Vagusdruckversuch	Bemerkungen
Vor der Injektion	136	130	Sinusbradykardie.	Adrenal. 0,0004
1 Min. nach Injekt.	140	—	—	—
3 „ „ „	135	140	—	—
5 „ „ „	130	140	—	—
7 „ „ „	128	145	—	Deutl. Herzklopf.
10 „ „ „	130	145	—	—
12 „ „ „	144	—	Starke Sinusbradykardie, vereinzelte E.-S.	—
16 „ „ „	145	135	Hochgr. Sinusbradykardie (Pulsdauer 2,9 Sek.), zahlreiche E.-S.	—
19 „ „ „	140	135	Sinusbradykardie, E.-S.	—
22 „ „ „	140	140	„ 2 Bigemini	—
25 „ „ „	145	145	„ E.-S.	—
30 „ „ „	140	140	„ E.-S.	—
35 „ „ „	135	130	—	—

Auf Kurve 1 (Taf. XI), 12 Min. nach der Injektion aufgenommen, sehen wir z. B. bei x zwei ausgesprochene ventrikuläre Extrasystolen auftreten. Ferner wird der Rhythmus unregelmässig durch die verlangsamende Wirkung des Vagus auf die Reizbildung im Sinus. Kurze Zeit nach Beginn der Reizung haben wir einen Herzstillstand von 1,6 Sek., dann wechseln langsamere Pulsschläge mit schnelleren ab, was wohl auf ein Schwanken des Vagustonus um die Gleichgewichtslage zurückzuführen ist (s. Roth, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 16). Die Ueberleitung vom Vorhof zum Ventrikel scheint im allgemeinen nicht beeinflusst, das a—c-Intervall ist überall von gleicher Dauer, kein Ventrikelsystolenausfall.

Die Kurve, 16 Min. nach Adrenalininjektion, zeigt ziemlich viel ventrikuläre Extrasystolen im Anschluss an die Vagusreizung und eine noch stärkere Vaguswirkung, nämlich einen Herzstillstand von 2,9 Sek. und eine sehr lange Nachwirkung.

Unterm 26. 4. stetige Körpergewichtszunahme, Exophthalmus deutlich zurückgegangen, Herzaktion ruhig, nur geringe Schwankungen in den Pulszahlen.

Am 11. 6. wird bei der Pat. ein zweiter Adrenalinversuch ausgeführt mit 0,6 mg Adrenalin.

Was Pulsfrequenz und Blutdruck anbetrifft, sind die Verhältnisse ähnlich wie im ersten Versuch, dagegen treten auch unter Vagusreizung keine Extrasystolen mehr auf.

Am 15. 6. wird bei der Pat. die Ligatur der beiden Aa. thyreoideae sup. ausgeführt.

28. 6. Es tritt immer mehr eine sehr ausgesprochene Labilität des Pulses auf, z. B. Pulszahl morgens 68, abends 126.

9. 7. Der Puls ist sehr labil, die Pulsfrequenz abends immer sehr hoch. Der Rhythmus ist unregelmässig, indem Radialispulse ausfallen.

Beim Bulbusdruckversuch spricht der Vagus auffallend stark an, indem eine hochgradige Pulsverlangsamung auftritt (Pulsdauern bis 2,4 Sek.). Die Vaguswirkung hält lange Zeit an, und zwar auch hier wieder in Form von Schwankungen in der Frequenz.

Kurve 2 (Taf. XI) demonstriert die betreffenden Verhältnisse und zeigt, dass in der Periode der Vagusnachschwankungen von Zeit zu Zeit Pulsschläge vorhanden sind, deren Dauer ziemlich genau das Doppelte der vorhergehenden Pulsschläge beträgt. Aus dem Fehlen der a-Zacke in der Venenpulskurve während dieser Pausen

geht hervor, dass es sich bei diesen Pulsausfällen um Hemmungen einzelner Reize am Sinus oder eventuell an der sino-aurikulären Ueberleitung handelt. Verzögerungen der a—v-Ueberleitung sind nirgends vorhanden.

Eine andere auffallende Erscheinung in allen Kurven der Pat. ist noch, dass bei der Ausmessung der langsamen Schläge während und gleich nach der Vagusreizung keine deutlichen a-Zacken im Phlebogramm nachweisbar sind (s. Kurve 2, Taf. XI). Es wäre möglich, dass es sich dabei um atrioventrikuläre Schläge handelt, immerhin möchten wir dies nur auf Grund der Venenpulskurve nicht mit absoluter Sicherheit behaupten.

Am 11. 7. gelingt es, die spontane Arrhythmie aufzuzeichnen, welche vollkommen übereinstimmt mit derjenigen der zweiten Hälfte von Kurve 3, woraus wir auch auf die Identität ihres Mechanismus und ihrer Aetiologie schliessen möchten.

Im folgenden möchte ich mir nun erlauben, mich den Beobachtungen von spontan auftretenden Arrhythmien bei Basedow zuzuwenden.

Fall 3. Frl. T., 34jährig. Pat. wurde am 10. 6. 1916 auf die medizinische Abteilung des Kantonsspitals Winterthur aufgenommen und ist dort am 2. 5. 1917 gestorben.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Als Kind Masern. Mit 19 Jahren Herzklopfen, Zittern, Aufgeregtheit; völlige Besserung nach halbjähriger ärztlicher Behandlung. Seit 2 Monaten aufs neue aufgeregt, bekam Herzklopfen, in letzter Zeit starken Tremor, starkes Schwitzen bei Anstrengung, in den letzten Tagen auch in der Ruhe.

Status praesens: Ordentlich ernährte Frau, deutlicher Exophthalmus, Pupillen mittelweit, reagieren. Graefe +, Stellwag +, Moebius +. Augenhintergrund o. B. Loewi'sche Reaktion + nach 55 Min. Tremor der Zunge. Hals: Diffuse, ziemlich harte Struma, Schwirren, sichtbare Pulsation. Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum in der Mamillarlinie, gut fühlbar, leicht hebend. Grenzen nicht erweitert. Töne laut, rein. Puls 132, wenig kräftig, leicht unregelmässig. Blutdruck 125 mm Hg. Lungen o. B. Abdomen o. B. Starker Tremor der Finger. Reflexe lebhaft, deutlicher Dermographismus.

Blutbild: 6350 weisse Blutkörperchen. (Neutrophile Leukozyten 55,6 pCt., eosinophile Leukozyten 1,2 pCt., basophile Leukozyten 0 pCt., Lymphozyten 41,2 pCt., grosse Mono- und Uebergangsformen 2,0 pCt.)

11. 7. 1916. Auf den an diesem Tage aufgenommenen Kurven haben wir das Bild eines regelmässigen Radialispulses mit mässig zahlreich eingestreuten Extraschlägen vor uns. Bei der Analyse des Venenpulses zeigt sich aber (ein ungefähres Bild der Verhältnisse gibt die linke Hälfte von Kurve 5, Taf. XII), dass nirgends eine Zacke vorhanden ist, welche einer Vorhofkontraktion entspricht. In der Kurve ist zu sehen, dass auch unter Vagusreizung keine a-Zacken zum Vorschein kommen. Mit anderen Worten haben wir es also jedenfalls mit einer Erscheinung zu tun, die ins Gebiet der Arrhythmia perpetua gehört, wobei trotz der beschleunigten Frequenz zeitweise eine ausgesprochene Eurhythmie (Gerhardt) besteht. Eine sehr starke Beeinflussung der Schlagfolge vom Akzelerans aus liess sich auch bei dieser Pat. nachweisen, indem der Herzrhythmus im Adrenalinversuch ganz ausserordentlich stark beeinflusst wurde; die vorher ziemlich regelmässige Herzaktion ging in ein schnellschlagendes Delirium cordis über. Die Wirkung der am 17. 7. vorgenommenen Adrenalininjektion von 0,5 mg ist aus nebenstehender Tabelle III ersichtlich.

Die Pulsfrequenz steigt ziemlich rasch von 120 bei Beginn des Versuches bis 197 Schläge 17 Min. nach der Injektion an; nach 50 Min. bleibt sie immer noch auf 150.

Das Polygramm ergibt vor der Injektion eine vollständige Eurhythmie (s. o.). Der Vagusdruckversuch bleibt ohne Wirkung auf den Rhythmus, ebenso hat die Atmung keinen Einfluss. Im Venenpuls fehlt die a-Zacke. Nach 7 Min. werden die

Tabelle III.

Zeit	Puls-frequenz	Rhythmus	Bemerkungen
Vor der Injektion.	120	Regelmässig.	Vagusdruck keine Pulsverlangsamung, Einfluss der Atmung = 0.
2 Min. nach Adr. hydr. 0,5 mg	115	"	—
5 " " Injektion.	133	"	—
7 " " "	143	Gruppen unregelmäss. Schläge.	Beginn des Herzklopfens.
9 " " "	178	Hochgrad. Arrhythmie.	Tremor, starke Aufregung.
11 " " "	170	" "	—
14 " " "	193	" "	—
17 " " "	197	" "	—
19 " " "	173	" "	—
25 " " "	166	" "	—
35 " " "	170	" "	—
45 " " "	170	" "	—
50 " " "	160	" "	—

Radialispulse von ungleicher Dauer und Grösse. Nach 9 Min. ist die Arrhythmie hochgradig ausgebildet, und sie bleibt bis zum Schlusse des Versuches bestehen; es zeigen sich auch starke Allgemeinerscheinungen, Gefühl von Herzklopfen, Tremor, Aufgeregtheit.

Auf der Kurve 3 (Taf. XI) (25 Min. nach der Injektion) sehen wir z. B. sehr schön die fast vollständig regellose, schnellschlagende Arrhythmie im Radialispuls, die, wie der Venenpuls zeigt, auf einer typischen Arrhythmia perpetua beruht.

Am Tage nach dem Adrenalinversuch beträgt die Pulsfrequenz wieder 110, der Rhythmus ist regelmässig, es bilden sich nur vereinzelte Extrasystolen.

Aus obigem Versuche ist zu ersehen, dass das Herz auf Adrenalin ganz ausserordentlich stark anspricht, indem die Frequenz beinahe auf 200 ansteigt, und gleichzeitig das Auftreten eines Delirium cordis bewirkt wird, in dem Sinne, dass die Herzaktion zu einer hochgradig unregelmässigen wird.

Am 2. 8. und 9. 8. aufgenommene Kurven zeigten wieder fast völlig regelmässigen Grundrhythmus. Pulsfrequenz 112 und 108.

29. 8. Ligatur der beiderseitigen Aa. thyreoideae sup.

Im Anschluss an die Operation macht die Pat. eine schwere biliäre Pneumonie durch, die am 18. 9. wieder verschwunden ist.

Am 25. 11. werden von der Pat. Kurven aufgenommen. Auch jetzt wieder besteht eine typische Arrhythmia perpetua mit ventrikulärem Venenpuls.

Während jedoch in diesem Falle früher der Vagusdruckversuch stets ohne Resultat blieb, zeigt er nunmehr eine deutliche Wirkung, welche sich in einer ziemlich hochgradigen Bradykardie zeigt (s. Kurve 4, Taf. XII).

In den nächsten Monaten wechseln nun Perioden von ruhiger Herzaktion mit solchen von beschleunigter Herzaktion, diese bleibt konstant unregelmässig. Pat. erhält täglich Digalen.

Im April 1917 geht Pat. an einer Perikarditis zugrunde.

Aus dem Sektionsprotokoll sei nur der Herzbefund erwähnt: Pericarditis serofibrinosa; Dilatation und Hypertrophie von rechtem Vorhof und Ventrikel, linke Herzhälfte nicht vergrössert. Klappen an allen Ostien zart, unverändert.

Eine ähnliche Beobachtung ist

Fall 4. Herr F., 39jährig. 5. 2. 1915 in die chirurg. Abteilung des Kantonsspitals Zürich eingetreten.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Früher nie krank. Seit Weihnachten 1912 Herzbeschwerden, starkes Herzklopfen, Schlaflosigkeit. Im Januar 1913 bemerkte Pat. ein Anschwellen seines Halses, seither leichte Abgeschlagenheit, Müdigkeit in Armen und Beinen, Schweissausbruch bei leisester Anstrengung. Starkes Hervortreten der Augen. Appetit gut, Stuhlgang regelmässig. Lästiges Hautjucken.

Status praesens: Weiche Haut, fühlt sich feucht an. Protrusio bulbi beiderseits, seltener Lidschlag, Graefe +. Hals: Auf beide Seiten gleichmässig verteilte Anschwellung, aus mehreren Knoten bestehend: kleinfaustgrosser, weicher, pulsierender rechter Lappen, in der Mitte zweiter kleinerer, weicher Knoten, nach links dritter grosser von gleicher Grösse und Form wie rechts. Am Hinterrand kräftige Pulsation der Karotis. Unter der oberen Partie des Sternums sowie etwa 2 cm breit nach beiden Seiten davon eine relative Dämpfung bis zum Ansatz der dritten Rippe. Herz: Aktion deutlich sicht- und fühlbar. Spitzenstoss in der vorderen Axillarlinie im 5. Interkostalraum. Grenzen: nach links: 2 Querfinger lateral von der Mamillarlinie, nach rechts: 2 Querfinger ausserhalb des rechten Sternalrandes, nach oben: unterer Rand der zweiten Rippe. Aktion ganz unregelmässig bis 150 in der Minute. An der Spitze leises systolisches Geräusch, sonst reine Töne. Puls um 80, unregelmässig, gut gefüllt. Lungen o. B. Abdomen o. B. Reflexe sehr lebhaft, deutlicher, feinschlägiger Tremor der Finger. Urin o. B.

Blutbild: Neutrophile Leukozyten 50 pCt., eosinophile Leukozyten 4 pCt., Lymphozyten 44 pCt., Uebergangsformen 2 pCt.

Therapie: Bettruhe, 3mal täglich 15 Tropfen Digalen.

9. 2. 15. Heute aufgenommene Kurven zeigen im Radialispuls ein vollkommen an eine ziemlich schnellschlägige Arrhythmia perpetua erinnerndes Bild. Das Phlebogramm zeigt uns jedoch deutlich, dass fraglos a-Zacken vorhanden sind, welche den c-Zacken vorausgehen. Dort, wo 3 bis 4 regelmässige Pulsschläge aufeinander folgen, ist das ganze Venenpulsbild einer Herzkontraktion sehr schön zu sehen. Daneben sind nun überall Extrasystolen eingestreut, teils mit, teils ohne kompensatorische Pause. Einigen dieser Extrasystolen gehen deutliche a-Zacken voraus, in anderen wieder fällt a- und c-Zacke zusammen, so dass aller Wahrscheinlichkeit nach aurikuläre und ventrikuläre Extrasystolen vorhanden sind. Was die Analyse ganz besonders erschwert, ist der Umstand, dass die Extrasystolen auch gehäuft auftreten (s. Kurvenabschnitt 5, Taf. XII), ferner, dass die kompensatorischen Pausen zum Teil fast fehlen, zu einem grossen Teil jedenfalls verkürzt sind.

Wegen der hochgradigen Arrhythmie wird vorläufig mit der Operation zugewartet, und Pat. erhält Digalen, 3mal täglich 15 Tropfen.

Am 11. 2. 1915 (dritter Tag der Digalenbehandlung) werden wieder Kurven aufgenommen. Die Ventrikelfrequenz beträgt jetzt 120 Schläge in der Minute, die Arrhythmie ist weniger hochgradig.

Wenn wir jetzt den Venenpuls einer genauen Analyse unterziehen, so finden wir, dass im Prinzip beinahe das gleiche Pulsbild vorhanden ist, wie vor der Digalenbehandlung. Auch jetzt wieder geht der Ventrikelkontraktion eine ausgesprochene a-Zacke voraus. Zwischen den Normalschlägen jedoch finden sich ventrikuläre Extrasystolen und zwar jetzt stets mit einer deutlichen kompensatorischen Pause, häufig treten sie gehäuft auf. Die als aurikuläre Extrasystolen imponierenden Schläge sind vollkommen verschwunden.

Im weiteren Verlauf der Digalenbehandlung, wie dies am schönsten die am 9. Tag der Digalenbehandlung aufgenommenen Kurven zeigen (s. Kurve 6, Taf. XII), ist die Frequenz der Ventrikel weiter gesunken auf 100 Schläge in der Minute, im Radialispuls wechseln irreguläre Perioden mit Zeiten fast regelmässiger Herzaktion. Bei der Ausmessung des Venenpulses sehen wir, dass wir jetzt vor der Ventrikelkontraktion keine a-Zacke mehr finden, d. h. es ist also unter der Digitaliswirkung

eine Arrhythmia perpetua, wohl infolge Vorhofflimmerns, aufgetreten. Für das letztere spricht das Venenpulsbild bei x, wo wir kleine, ziemlich regelmässig auftretende Zacken finden, die vielleicht auf das Flimmern zurückzuführen sind.

Am 9. 3. 1915 wird die Ligatur der beiderseitigen Aa. thyreoid. sup. ausgeführt.

15. 3. Die Pulsfrequenz bleibt um 60 Schläge herum, leicht unregelmässig, konstante Verabreichung von Digalen.

31. 3. Puls etwas unregelmässig, nicht beschleunigt, Graefe +, Moebius +, Tremor der Finger, Digalen weg.

14. 4. Exstirpation der Thymus und Unterbindung der A. thyreoid. inf. dextr.

24. 4. Herzaktion regelmässiger, Puls 84, Exophthalmus nicht merklich zurückgegangen. Halsumfang 44 cm, wie vor der Operation. Graefe und Stellwag +, Moebius geringer, grobschlägiger Tremor der Finger.

Nachuntersuchung des Pat. am 31. 8. 1915, 4 Monate nach Thymektomie und Unterbindung der Aa. thyr. sup. und der A. thyr. inf. dextr.: Herz: 3 cm neben dem rechten Sternalrand, 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie, 2. Rippe, Töne rein. Graefe +, Stellwag +, Moebius —, Exophthalmus, Zittern, wenig Schweisse.

Die aufgenommenen Kurven ergeben eine beschleunigte, hochgradig unregelmässige Herzaktion infolge Arrhythmia perpetua. Pulsfrequenz zwischen 160 und 190 Schlägen.

Eine weitere Beobachtung von Arrhythmie bei Morbus Basedowii ist noch

Fall 5. Frau R., 45jährig, am 19. 10. 1915 auf die medizinische Abteilung des Kantonsspitals Winterthur aufgenommen.

Anamnese: In der Jugend Masern und Scharlach. Seit Mai 1915 unerklärliche Mattigkeit und steigende Nervosität. Später stärkeres Herzklopfen und Zittern. Schon längere Zeit kropfleidend.

Status praesens: Aufgeregtes, hastiges Wesen, Exophthalmus mässig, Graefe +, Stellwag —, Moebius —. Struma apfelgross, weich, stark pulsierend, systolisches Gefässgeräusch. Herz: Grenzen normal, Spitzenstoss sehr verstärkt. Leises systolisches Geräusch über der Mitralis. Puls 156, leicht irregulär, klein, von ordentlicher Spannung. Lungen o. B. Abdomen: Freier Erguss. Extremitäten: Feinschlägiger Tremor der Finger, starkes Oedem beider Unterschenkel, weniger der Füsse und Oberschenkel.

Therapie: Bromkali, Digitalis.

10. 11. 1915. Oedeme zurückgegangen, Puls regelmässiger und weniger beschleunigt, 120 Schläge. Exophthalmus geringer. Allgemeinbefinden ruhiger und besser.

17. 11. Beiderseitige Ligatur der Aa. thyr. sup. Beide Gefässe stark geschlängelt, fast bleistiftdick.

8. 12. Abnahme der Pulsfrequenz. Aufgeregtheit geringer, geringerer Tremor. Gewichtszunahme.

10. 1. 1916. Gewichtszunahme. Pulsfrequenz: morgens 84, abends 105, starke Irregularität, wie im Beginn der Erkrankung. Struma verkleinert, Exophthalmus fast verschwunden.

14. 1. 1916, d. h. 2 Monate nach der Operation: Die Pulsfrequenz ist wieder auf 136 morgens und 136 abends gestiegen. Wie Kurve 7 (Taf. XII) zeigt, besteht eine regellose Arrhythmie, welcher ein ventrikulärer Venenpuls entspricht. Die Frequenz der Ventrikel, aus der Kurve berechnet, ergibt 140 Schläge in der Minute. Vagusreizung bleibt ohne Erfolg.

Es wird bei der Pat. eine Digalenkur eingeleitet, welche von gutem Erfolg begleitet ist, wie aus folgenden Zahlen hervorgeht:

19. 1. 1916. Pulsfrequenz morgens 96, abends 98.

31. 1. 1916. Pulsfrequenz morgens 76, abends 80.

Auch aus den zu dieser Zeit aufgenommenen Kurven geht die beträchtliche Besserung deutlich hervor, der Charakter der Arrhythmia perpetua bleibt jedoch gewahrt.

Im Folgenden sei es mir nun noch gestattet, einen Fall von Basedowoid zu beschreiben, bei dem im Anschluss an die Strumaoperation eine kurzdauernde hochgradige Arrhythmie auftrat, und der, unserer Ansicht nach, die Bedeutung der Vorgänge an der Schilddrüse für das Auftreten einer Unregelmässigkeit fast mit der Sicherheit eines Experimentes beweist.

Fall 6. Frau A., 32jährig, im Juli 1914 auf die chirurgische Abteilung des Kantonsspitals Zürich aufgenommen.

Anamnese: Pat. leidet seit 10 Jahren an einem dicken Halse. Seit 5 Jahren sichtbarer Kropf. Sie rieb ein Kropfmittel ein, was sie nicht vertrug, sie bekam Herzklopfen, Elendgefühl usw. Schon früh hatte Pat. etwas Engigkeit, seit etwa 2 Monaten tritt die Engigkeit stärker auf. Vor 7 Wochen rieb Pat. wieder 8 Tage ein Kropfmittel ein. Seither Schlaf schlecht, Herzklopfen bei geringer Aufregung. Bangigkeit. Schwitzt nicht auffallend, zittert seither viel. Appetit ordentlich, Stuhlgang und Exurese o. B., deutliche Abmagerung seit dem Einreiben.

Status praesens: Haut feucht, glatt. Augen: Konvergenz gut, Lidschlag nicht selten, Lidspalte etwas weit. Graefe +. Hals: Umfang 35 cm. Struma links springt knollig vor, solide Konsistenz. Rechts vorne auf der Trachea sehr harter kleiner Knoten. Trachea nicht verschoben. Links Struma in der Thoraxapertur eingeklemmt. Leichte Venenstauung, kein Schwirren. Lungen o. B. Herz nicht vergrössert, Töne rein, Puls regelmässig, kräftig. Abdomen o. B. Patellarreflexe nicht erhöht, ziemlich feinschlägiger Tremor der Hände.

Diagnose: Struma dyspnoet. mit Basedowoid.

5. 7. 1914. Enukleationsresektion des linken Lappens von der Medianlinie aus. Die resezierte Struma ist etwa 8 : 6 : 5 cm, besteht zum kleinen Teil aus Kolloid, das meiste ist Hyperplasie.

7. 7. 1914. Am zweiten Tag nach der Operation zeigt Pat. einen Temperaturanstieg bis 38,6° und zugleich eine äusserst starke Irregularität der Herzaktion, ein eigentliches Delirium cordis, das auf Eisblase und einmal Digalen bis zum folgenden Tag bis auf vereinzelte Extrasystolen verschwand. Nachher Puls immer regelmässig.

Es wurden während des Delirs bei der Pat. Kurven von Spitzenstoss und Radialis aufgenommen (Venenpulsaufnahme wegen des Verbandes unmöglich) und wir ersehen aus Kurve 8 (Taf. XII) eine kolossal beschleunigte, absolut regellose, hochgradige Arrhythmie. Die Frequenz des Herzens, aus der Spitzenstosskurve berechnet, beträgt 185—200 Schläge in der Minute. Am 25. 7. steht Pat. auf, Tremor der Hände gering, psychisch ruhig. Pat. wird entlassen.

Nachuntersuchung vom 8. 7. 1917. Herzgrenzen: rechter Sternalrand, linke 3. Rippe, linke Mamillarlinie. Die Herztöne sind über allen Ostien rein, keine Verstärkung des zweiten Pulmonaltons, Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, etwas innerhalb der linken Mamillarlinie, kräftig, Herzaktion regelmässig, nicht beschleunigt. Puls gut gefüllt, regelmässig.

Das Polygramm ergibt einen absolut normalen Reizablauf. Vagusdruck ohne Einfluss, ebenso die Atmung. Pulsfrequenz 70 Schläge in der Minute. Anatomische Veränderungen bestehen also bei der Pat. jedenfalls nicht.

Leider sind vor der Operation keine Kurven aufgenommen worden, jedoch darf mit Sicherheit angenommen werden, dass dies nur deshalb geschah, weil der Puls vorher absolut regelmässig gewesen war. Es ist deshalb wohl fraglos, dass die Arrhythmie akut entstanden ist infolge der Resektion der Thyreoidea. Da sie nur von kurzer Dauer ist, muss sie auf vorübergehenden Einflüssen beruhen, und da anatomische Veränderungen am Herzen nicht denkbar sind, muss es sich wohl um direkte Beeinflussung des Herznervensystems gehandelt haben, am wahrscheinlichsten durch Ueberschwemmung des Blutes mit Thyreoideasekret (ähnlich den Basedowfällen mit postoperativem Exitus); es wird im Folgenden noch darauf zurückzukommen sein.

Kurz zusammengefasst haben unsere, speziell auf die Herzarrhythmien gerichteten Untersuchungen bei 6 Fällen von Basedow folgendes ergeben:

Bei Fall 1 fand sich eine regelmässige Herzaktion und nach Adrenalininjektion Auftreten von ventrikulären Extrasystolen zusammen mit starker Beschleunigung der Sinusfrequenz und Erhöhung des Blutdrucks nebst einer kurzdauernden Wirkung auf den Vagus.

In Fall 2 erscheinen bei einem klinisch unveränderten Herzen die ventrikulären Extrasystolen vereinzelt beim Vagusdruckversuch, in gehäufter Zahl nach der Adrenalininjektion bei gleichzeitigem Vagusdruck. Die Vaguswirkung selbst ist sehr stark ausgesprochen, indem die hemmende Wirkung auf die Reizbildung im Sinus in starkem Masse und langdauernd zur Wirkung kommt, vor allem nach der Operation, nach welcher wahrscheinlich auch die sino-aurikuläre Ueberleitung in hemmendem Sinne beeinflusst wird, und zwar zeitweise auch spontan.

In Fall 3 besteht eine Arrhythmia perpetua, welche interessant ist:

1. durch die Eurhythmie bei Tachykardie,
2. durch den Uebergang in Delirium cordis bei geringer Adrenalinzufuhr,
3. durch das Auftreten einer ausgesprochenen Vagusbeeinflussbarkeit nach der Operation.

Die Frage, ob es sich um ein reines Basedowherz handelt, ist hier nicht sicher zu entscheiden, doch ist dies sehr wahrscheinlich, da wir anamnestisch keine Anhaltspunkte für eine Herzerkrankung haben.

In Fall 4 finden wir eine hochgradige Arrhythmie, beruhend auf aurikulären und ventrikulären Extrasystolen; durch die Digitaliswirkung wird dieselbe in eine Arrhythmia perpetua übergeführt.

Es handelt sich hier mit grösster Wahrscheinlichkeit um ein reines Basedowherz, Anhaltspunkte für eine Herzerkrankung fehlen. Die konstatierte Herzvergrösserung kann auf dem Basedow beruhen.

Fall 5 bildet eine weitere Beobachtung von Basedow mit Arrhythmia perpetua, die durch Operation nur vorübergehend, durch Digitalis längere Zeit günstig beeinflusst wird. Das Herz ist klinisch vergrössert, doch fehlen anamnestische oder sonstige Anhaltspunkte zur Annahme einer Herzerkrankung.

Fall 6 zeigt die interessante Erscheinung eines vorübergehenden Delirium cordis nach Strumaoperation bei einem Basedowoid. Hier handelt es sich um eine völlig herzgesunde Patientin. 3 Jahre nach der Operation fehlen irgendwelche Störungen der Herztätigkeit, auch gingen der Operation keine Erkrankungen, die das Herz schädigen, voraus.

Unsere Beobachtungen erwecken nach zwei Richtungen unser Interesse:

1. Geben sie darüber Auskunft, welche Arrhythmieformen bei Morbus Basedowii gefunden werden.
2. Drängt sich auf Grund derselben die Frage auf, inwiefern der Morbus Basedowii für das Auftreten dieser Arrhythmien eine Rolle spielt.

Gehen wir noch einmal die Formen der Arrhythmie, die wir in unseren Fällen gefunden haben, durch, so finden wir eine gewisse Neigung zu Extrasystolie, und zwar manchmal trotz der Neigung zu Sinustachykardie, welche das Auftreten von Extrasystolen eigentlich eher erschwert. In den beiden ersten Fällen mit regelmässiger Herzaktion ist sie sehr leicht experimentell auszulösen, in Fall 4 in starkem Masse spontan vorhanden.

Was die ventrikulären Extrasystolen anbetrifft, so ist aus der Literatur bekannt [siehe z. B. Roth (18)], dass es durch Akzeleransreizung mit Adrenalin gelingen kann, auch bei ganz gesunden Herzen die tertiären Reizbildungszentren zu erregen. Am häufigsten gelingt dies wohl, ähnlich wie übrigens auch im Tierexperiment, bei gleichzeitiger Vaguserregung, wie dies Fall 1 sehr deutlich zeigt [vgl. den Fall von angioneurotischem Oedem von Roth (19)], wobei noch hervorgehoben werden mag, dass eine Blutdrucksteigerung vollständig fehlte. Dass in anderen Fällen Extrasystolen auch ohne Vagusreizung auftreten können zeigt Fall 1, wobei allerdings hier, da mehrere Infektionskrankheiten vorausgegangen sind, eine gleichzeitige erhöhte Erregbarkeit der tertiären Reizbildungszentren infolge muskulärer Schädigung sich nicht mit absoluter Sicherheit ausschliessen lässt. Auf jeden Fall aber hat auch hier eine Erregbarkeitssteigerung der sympathischen Fasern durch das Schilddrüsensekret im Sinne Oswald's (s. u.) beim Auftreten der ventrikulären Extrasystolen eine grosse Rolle gespielt, was auch aus der übrigen auffallend starken Adrenalinwirkung in Fall 1 (auf Sinus und Blutdruck) sehr deutlich hervorgeht.

Eine weitere Form von Arrhythmie bildet die in Fall 2 spontan auftretende Vagusarrhythmie, wahrscheinlich beruhend auf sino-aurikulärer Ueberleitungsstörung, welche sowohl (neben hochgradiger Sinusbradykardie) durch Vagusreizung erzeugt werden konnte, als auch spontan auftrat, und für die wir in der Literatur kein Analogon auffinden konnten. Hier handelt es sich fraglos um eine reine Vaguswirkung, die merkwürdigerweise erst nach der Operation in Erscheinung getreten ist.

Vor allem aber geht aus unserem Material hervor, dass die Arrhythmia perpetua bei Morbus Basedowii anscheinend keine allzu selten Erscheinung ist. In 3 Fällen finden wir sie dauernd während einer längeren Beobachtungszeit, in Fall 6 nur vorübergehend im Anschluss an eine Strumaoperation.

Auch Gerhardt (9) hat 2 Fälle von Morbus Basedowii beobachtet, welche neben beträchtlicher Herzverbreiterung starke Oedeme und dauernd arrhythmischen Puls zeigten mit lebhaftem positivem Venenpuls, ohne Vorhofzacke. In beiden Fällen bildeten sich die Insuffizienzerscheinungen gleichzeitig mit den übrigen Basedowsymptomen nach Strumektomie zurück, und zudem verschwand in einem Fall die typische Arrhythmia perpetua wieder vollständig, indem der Puls schliesslich regelmässig wurde, und auch der Vorhofpuls wieder erschien.

Was nun die Entstehung der Arrhythmia perpetua anbetrifft, so kommen dafür, ähnlich wie für die anderen Arrhythmien, nach unseren Kenntnissen zwei Wege in Betracht: 1. die Entstehung infolge muskulärer Veränderungen, 2. die Auslösung auf dem Weg über das Herznervensystem und endlich die Kombination beider. Oben ist dies schon bei der Besprechung des Auftretens von ventrikulären Extrasystolen angedeutet und dabei auf die Bedeutung der Herzinnervation hingewiesen worden. Letztere muss aber auch, wie aus dem Tierexperiment hervorgeht, für die Arrhythmia perpetua eine grosse Rolle spielen. So ist es z. B. Rothberger und Winterberg (20) gelungen, durch kombinierte Akzelerans- und Vagusreizung Vorhofflimmern zu erzeugen, an welches sich tödliches Kammerflimmern anschloss. Auch nach blosser Vagusreizung konnten sie, aber nur vereinzelt, das Auftreten von Vorhofflimmern beobachten. Aehnliche Angaben finden wir übrigens auch in den Ausführungen von Lewis über Herzflimmern.

Gerade bei der Arrhythmia perpetua ist aber vor allem zu berücksichtigen, dass nervöse Einflüsse bei erkranktem Herzmuskel einen noch viel stärkeren Einfluss haben können als beim normalen, so dass also wohl am häufigsten eine Kombination der beiden genannten Punkte zu berücksichtigen sein wird.

Wenn wir unsere Fälle nach dieser Richtung hin ansehen, so können wir muskuläre Veränderungen in allen Fällen mit Ausnahme von Fall 3 mit ziemlicher Sicherheit ausschliessen.

Es ist deshalb, unserer Ansicht nach, wahrscheinlicher, dass für alle angeführten Fälle bei der Entstehung der Arrhythmie das kardiale Nervensystem eine grosse, wenn auch nicht immer die einzige ausschlaggebende Rolle spielt, um so mehr, als wir wissen, dass beim ganzen Symptomenkomplex des Morbus Basedowii stets eine erhöhte Erregung und Erregbarkeit des Nervensystems in Erscheinung tritt. Immerhin ist andererseits auch zu berücksichtigen, dass der Morbus Basedowii wahrscheinlich auch imstande ist, die Herzmuskulatur direkt zu schädigen (s. u.).

Sehen wir uns in jedem einzelnen Fall nach den Gründen um, die uns zu einer solchen Auffassung berechtigen, so zeigt sich folgendes:

Es sei hier in erster Linie Fall 6 berücksichtigt. Bei demselben zeigte sich eine akute, kurzdauernde, schwere Arrhythmie, die am wahrscheinlichsten als Arrhythmia perpetua aufzufassen ist, bei einem Herzen, das mit Sicherheit als gesund anzusehen ist, so dass hier muskuläre Veränderungen kaum eine Rolle spielen können. Die Arrhythmie steht in direktem Zusammenhang mit der Operation und ist also jedenfalls durch dieselbe bzw. deren Folgen bedingt. Suchen wir nach dem Zusammenhang, so erinnert dieses im Anschluss an eine Strumaresektion zusammen mit erhöhter Temperatur auftretende Delirium cordis sofort an die schweren Erscheinungen beim voll ausgebildeten Morbus Basedowii nach Strumaoperation. So viel bis heute bekannt, sind letztere auf die plötzliche Ueberschwemmung des Organismus mit Thyreoideasekret zurückzuführen, wobei natürlich gleichzeitig die ganze (primäre oder sekundäre, d. h. durch den Basedow eventuell selbst bewirkte) „Basedowkonstitution“ ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Ganz ähnliche Ueberlegungen müssen auch für den einen Fall von Gerhardt zutreffen, bei welchem die Arrhythmia perpetua einige Zeit nach der Strumaoperation verschwunden war.

Wie wirkt nun aber das Schilddrüsensekret wahrscheinlich auf das Herz? Durch die experimentellen Untersuchungen von Oswald (16) wissen wir, dass das Jodthyreoglobulin, der wirksame Bestandteil der Schilddrüsensubstanz, die Eigenschaft hat, den Tonus des vegetativen Nervensystems in exquisiter Weise zu erhöhen. Oswald zeigt an Hand von Untersuchungen bei Kaninchen, Hunden und Katzen, wie nach Injektion von Jodthyreoglobulin Vagusreizung eine viel stärkere Wirkung hat, sowohl was die Herabsetzung der Frequenz, als auch die Pulsgrösse in Millimeter Hg betrifft. Die gleiche Tonus erhöhende Wirkung konnte der Autor auch im Verhalten des Nerv. depressor und Nerv. splanchnicus wie für den Adrenalineffekt beweisen.

Das Schilddrüsensekret stellt demnach eine den Tonus des vegetativen Nervensystems im allgemeinen erhöhende, den Nerven sensibilisierende Substanz dar, und die Schilddrüse würde also gewissermassen die Rolle eines Multiplikators der Nervenreize spielen.

In dem Falle 6 wären demnach die Bedingungen des Experimentes nach Rothberger insofern gegeben, als durch die akute Ueberschwemmung des Körpers mit Schilddrüsensekret eine akute Sensibilisierung gleichzeitig von Akzelerans und Vagus angenommen werden kann, wodurch deren Reize mit vermehrter Kraft das Herz in seiner Tätigkeit beeinflussen und so das Delirium cordis bzw. die wahrscheinliche Arythmia perpetua hervorrufen. Dabei muss gleichzeitig auch eine erhöhte Erregbarkeit des Herzens selbst für die auf dasselbe einwirkenden Nervenreize angenommen werden, die aber, da einige Zeit nach der Operation

wenigstens eine Vagusbeeinflussung überhaupt nicht mehr auszulösen ist, ebenfalls nur vorübergehender Natur war und demnach vielleicht in gleicher Weise auf die Wirkung des Thyreoidealsekretes (auf die kardialen Nervenzentren?) bezogen werden muss.

Es liegt nun nahe, daran zu denken, dass auch für die übrigen Fälle von Arrhythmia perpetua bei Basedow ähnliche Verhältnisse aller Wahrscheinlichkeit nach zutreffen. Diese Ansicht wird unterstützt durch den Ausfall der Adrenalininjektion in Fall 3, infolge welcher ein vorübergehendes hochgradiges Delirium cordis entsteht, welches allein durch Reizung des Sympathikus ohne Vagusreiz hervorgerufen wird. Wie schon eingangs erwähnt, enthält die Literatur, abgesehen von den ganz für unsere Auffassung sprechenden Beobachtungen Gerhardt's fast gar keine Beiträge in Hinsicht auf die Entstehung der Basedowarrhythmie. Nur Eppinger (6) deutet auf eine nervöse Entstehung hin, indem er Sinusarrhythmie entstanden durch Vagusreizung erwähnt, während er Extrasystolie nur vereinzelt sah und auf deren Genese nicht weiter eingeht.

Chvostek (3) führt die beobachteten Arrhythmien zum Teil auf Herzveränderungen zurück, die vom Basedow unabhängig sind, zum Teil deutet er sie als Teilerscheinung gleichzeitig vorhandener nervöser Affektion, und nur für eine kleine Zahl von Fällen lässt er die Möglichkeit zu, dass der Morbus Basedowii als solcher die Arrhythmie bedingt, sei es durch Veränderungen des Herzmuskels oder durch Störungen in der Innervation.

Unsere Versuche zeigten, dass fraglos für unsere Beobachtungen nervöse Momente zur Erklärung des Auftretens der Arrhythmie beigezogen werden müssen. Wir müssen uns nunmehr der Frage zuwenden, ob diese Erscheinungen rein nur auf die Wirkung des Thyreoideasekretes zurückzuführen sind, und warum Arrhythmien nur in bestimmten Basedowfällen auftreten.

Gehen wir nochmals auf das Delirium cordis in Fall 6 ein, so ist es, wie schon oben kurz erwähnt, höchst wahrscheinlich, dass hier zu der Sensibilisierung der Herznerven jedenfalls noch etwas Besonderes hinzukommen musste, da sonst bei den so häufigen Strumaoperationen solche Erscheinungen viel öfters auftreten müssten. Dieses Etwas kann meines Erachtens nur in einer erhöhten Ansprechbarkeit des auf den Reiz antwortenden Organes beruhen, die wiederum durch irgendwelche erworbenen oder konstitutionellen Eigenschaften bedingt ist (sei es, dass dieselben auf Erhöhung der Reizbarkeit der Herzganglien oder der Stelle der Reizübertragung auf den Muskel oder endlich des Muskels selbst zurückzuführen sind). Diese erhöhte Reizbarkeit des Erfolgsorgans, für uns also speziell des Herzens, ist jedenfalls eine allgemeine Eigenschaft des Morbus Basedowii. Wie schon kurz erwähnt, kann diese Veränderung der Reizbarkeit der Erfolgsorgane ebenfalls durch die Wirkung des Basedowsekretes bedingt sein, z. B. auf dem Wege der direkten Beein-

flussung der Herzmuskulatur (Basedowi'sche Herzdegeneration?) und gerade Fall 6 mit seinen in kurzer Zeit vorübergehenden Erscheinungen spricht in diesem Sinne. Dass unter Umständen auch eine primär erhöhte, d. h. also konstitutionelle Reizbarkeit des Herzens im Sinne Chvostek's (3 und 4) dabei in Betracht zu ziehen ist, soll nicht bestritten werden. Aehnliches gilt übrigens auch für den Tierversuch, indem Rothberger und Winterberg (20) ausdrücklich darauf hinweisen, dass noch besondere, vorläufig unbekannte Momente dazu mitwirken müssen, um bei kombinierter Akzelerans-Vagusreizung Flimmern zu erzeugen.

Was nun die Frage betrifft, weshalb nur in einem geringen Teil der Basedowfälle Arrhythmien beobachtet werden, so müsste zur Beantwortung dieser Frage vor allem einmal systematisch untersucht werden, in welchem Prozentsatz der Fälle durch künstliche Reizung Vagusverlangsamungen bzw. -arrhythmien und Extrasystolen zu erzeugen sind. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird die betreffende Zahl keine allzu kleine sein.

Was noch speziell den in bezug auf die Fälle von Arrhythmia perpetua möglichen Einwand anbetrifft, dass es sich hier wegen der relativen Seltenheit dieses Vorkommens einfach um Herzmuskelveränderungen handeln müsse, so ist in dieser Beziehung darauf hinzuweisen, dass es zurzeit sowohl für den Morbus Basedowii wie für Neurosen im Gebiete des vegetativen Nervensystems überhaupt noch gar nicht übersehbar ist, weshalb nicht immer das ganze Vagus- bzw. Sympathikussystem, sondern nur einzelne Teile desselben (d. h. also in einzelnen Fällen das Gebiet des Herzens) dabei beteiligt sind.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, noch kurz auf den Einfluss der chirurgischen und der Digitalistherapie, speziell auf die Herzerscheinungen bei unseren Fällen einzugehen.

Bei Fall 2, bei welchem die Unterbindung beider Aa. thyreoid. sup. ausgeführt wurde, entwickelt sich etwa 10 Tage nach der Operation eine immer mehr zunehmende und im Vergleich zur Zeit vor der Operation eher vermehrte Labilität des Pulses; bei der kleinsten Anstrengung und am Abend schnellt der Puls sofort von 70 auf 140 und höher, und gleichzeitig wurde der Puls etwas unregelmässig, infolge Auftretens der sino-aurikulären Ueberleitungsstörungen. Mit andern Worten sind also nach der Operation die Herzerscheinungen (beurteilt nach der Labilität und dem Auftreten von Arrhythmien) eher deutlicher geworden.

In Fall 3 ist es schwieriger, den Einfluss der Operation festzustellen, da sie kompliziert ist durch das Auftreten einer Pneumonie. Jedenfalls entwickelte sich aber hier wiederum etwa 8 Tage nach der Unterbindung der Aa. thyreoid. sup. eine starke Beschleunigung und Unregelmässigkeit (ähnlich der Pulsbeeinflussung durch Adrenalin vor der Operation),

während vorher eine ziemlich regelmässige Schlagfolge des Herzens bestanden hatte. Dass wirklich infolge der Operation ein wenigstens vorübergehendes Delirium cordis auftreten kann, erkennen wir an Fall 6.

Den Einfluss der Unterbindung bei schon bestehender unregelmässiger Herztätigkeit sehen wir an Fall 4 und 5.

In Fall 4 ist die Unterbindung der Aa. thyreoid. sup. zunächst ohne Einfluss, ebenso die 1 Monat später ausgeführte Resektion der Thymus und Unterbindung der A. thyreoid. inf. dextr., indem die Herzfrequenz (etwa 90) und die Irregularität die gleiche bleibt. Nach 4 Monaten zeigt Pat. eine Herzfrequenz von 160—190 Schlägen und eine hochgradige Arrhythmie. Von dieser Verschlimmerung der Symptome ist nicht mehr zu sagen, ob sie direkt auf die Operation zurückzuführen sind, jedenfalls sind aber die Herzerscheinungen im Gegensatz zu dem einen Fall von Gerhardt durch die Operation nicht gebessert worden, sondern haben sich im Verlauf weniger Monate eher verschlimmert.

In Fall 5 finden wir eine vorübergehende Besserung. Die Pulsfrequenz hat 1 Monat nach der Unterbindung der Aa. thyreoid. sup. um 20 Schläge abgenommen, nach 2 Monaten steigt sie aber wieder auf 136, d. h. höher als vor der Operation und zeigt regellose Arrhythmie.

Im ganzen genommen waren also in allen unsern operierten Fällen die Operationserfolge gleich Null oder sogar eher schlecht. Diese Tatsache weist uns nachdrücklich darauf hin, dass es therapeutisch nur mit der Einschränkung der Schilddrüsensekretion beim Morbus Basedowii noch lange nicht immer getan zu sein braucht, wie ja überhaupt, worauf in letzter Zeit besonders Chvostek hingewiesen hat, das Problem des Basedow nur mit der Annahme einer Schilddrüsenhyperfunktion noch lange nicht gelöst ist.

Wenden wir uns nunmehr noch der Digitalistherapie zu, so finden wir vor allem in der Literatur die Angabe, dass Cardiaca beim Basedow keinen oder nur verschlechternden Einfluss haben, und deren Anwendung nur bei der symptomatischen Behandlung von Insuffizienzerscheinungen berechtigt sei. Sofern wenigstens Arrhythmia perpetua vorhanden ist, trifft diese Angabe unserer Erfahrung nach nicht ganz zu, indem die Fälle 4 und 5 durch Digitalis sehr günstig beeinflusst wurden.

In Fall 4 bestand vor der Digitalistherapie eine hochgradig unregelmässige Herzaktion mit einer Ventrikelfrequenz von 150—170 Schlägen. Schon am dritten Tag der Digalenbehandlung zeigt sich die günstige Wirkung der Digitalis, die Ventrikelfrequenz ist auf 120 Schläge gesunken und ist weniger unregelmässig, was in Kurve 7 (Taf. XII) nach 9 Tagen in noch weitgehenderem Masse zum Vorschein kommt, die Ventrikelfrequenz ist auf 100 gesunken, auch die Unregelmässigkeit noch weiter gebessert, wobei, wie erwähnt, aus einer Extrasystolen-Arrhythmie eine typische Arrhythmia perpetua sich entwickelt hat.

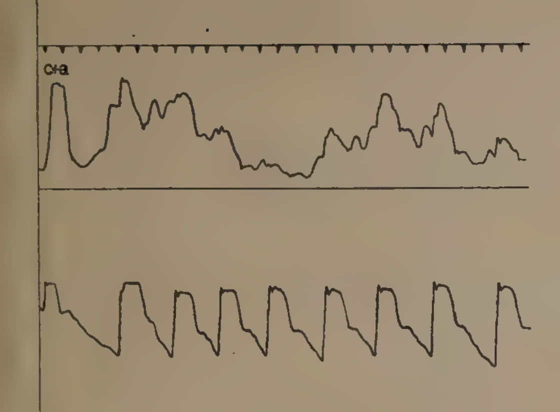
In Fall 5 wird die Digalenkur eingeleitet, nachdem die Herzerscheinungen durch die Operation nicht gebessert worden waren. Die Herzfrequenz sinkt schon nach 5 Tagen auf 98, während sie vorher 136 betrug, und bleibt nun bei chronischer Verabreichung von Digalen mit geringen Schwankungen um 80—90 herum bestehen. Auch hier tritt die günstige Wirkung ein, ohne dass Insuffizienzerscheinungen bestehen. Es geht also jedenfalls aus diesen Beobachtungen deutlich hervor, dass die Arrhythmia perpetua bei Morbus Basedowii durch Digitalispräparate sich recht günstig beeinflussen lässt.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem verehrten Lehrer und Chef, Herrn Priv. Doz. Dr. O. Roth, für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wertvolle Unterstützung bei derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

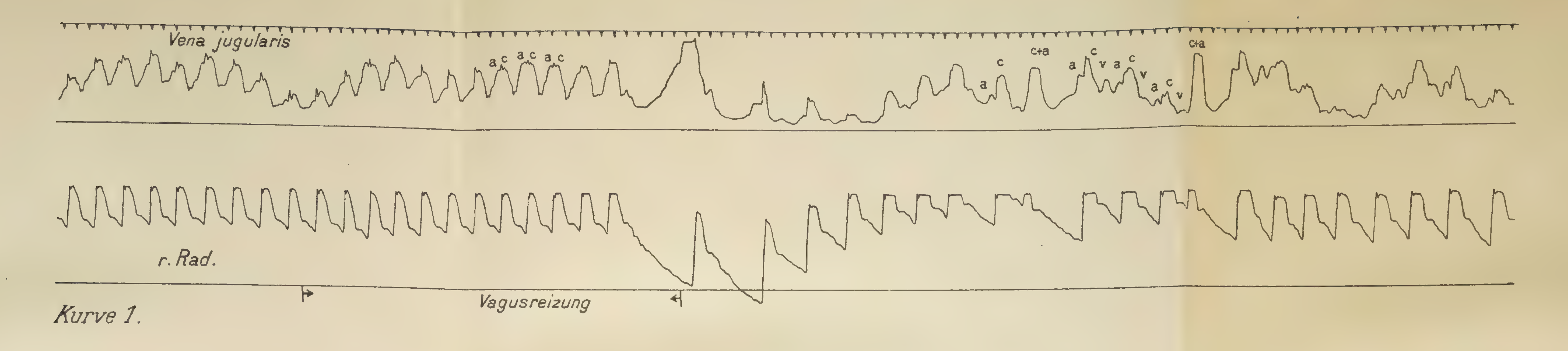
Literaturverzeichnis.

1) Bäumler, M., Ein Fall von Basedow'scher Krankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 4. S. 595. — 2) Bauer, J., Die Herzstörungen beim endemischen Kropf. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 38. — 3) Chvostek, Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. — 4) Derselbe, Ueber Kropfherz. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 15. — 5) Edens, E., Die Digitalisbehandlung. — 6) Eppinger und Hess, Morbus Basedowii. Handb. d. Neurol. Bd. 4. — 7) Fahr, Herzstörungen bei Kropfträgern. Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 42. — 8) Falta, Erkrankungen der Blutdrüsen. — 9) Gerhardt, Zur Lehre von den Herzstörungen bei der Basedow'schen Krankheit. Neurol. Zentralbl. 1910. S. 170. — 10) Hering, Rhythmische Vorhoftachysystolie und Puls. irreg. perpet. Münchener med. Wochenschrift. 1914. Nr. 41/42. — 11) Kocher, A., Ueber Morbus Basedowii. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 9. S. 1—304. — 12) Derselbe, Morbus Basedowii. Spez. Pathol. u. Ther. inn. Krankh. Bd. 1. 2. Hälfte. — 13) Mackenzie, Lehrbuch der Herzkrankheiten. — 14) Mosse, Zur Kenntnis einiger seltener Störungen bei der Basedow'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. Jahrg. 44. Nr. 1. — — 15) Oswald, A., Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. — 16) Derselbe, Ueber die Wirkung der Schilddrüse auf den Blutkreislauf. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 166. — 17) Derselbe, Kommt Hyperthyreoidismus bei vorher völlig Gesunden vor? Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 18. — 18) Roth, O., Untersuchungen über die Entstehung der nervösen Extrasystolen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 16. — 19) Derselbe, Zur Kenntnis des Oedema angio-neuroticum paroxysmale. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 52. — 20) Rothberger und Winterberg, Ueber die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 141. — 21) Sattler, Basedow'sche Krankheit. Handb. d. ges. Augenheilk. Bd. 9. — 22) Schultze, K., Zur Chirurgie des Morbus Basedowii. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 16. S. 161. — 23) Stiller, Zur Therapie des Morbus Basedowii. Wiener med. Wochenschr. Jahrg. 38. Nr. 27. — 24) Wenckebach, Die unregelmässige Herztätigkeit. — 25) Winterberg, Studien über Herzflimmern. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 117.

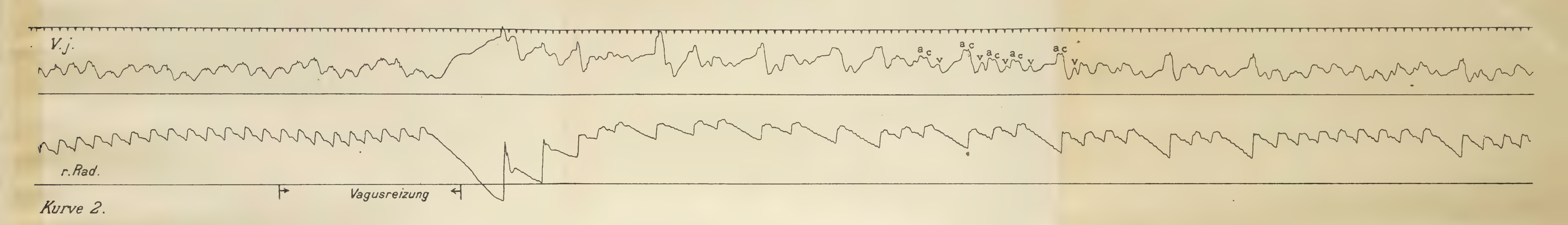
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



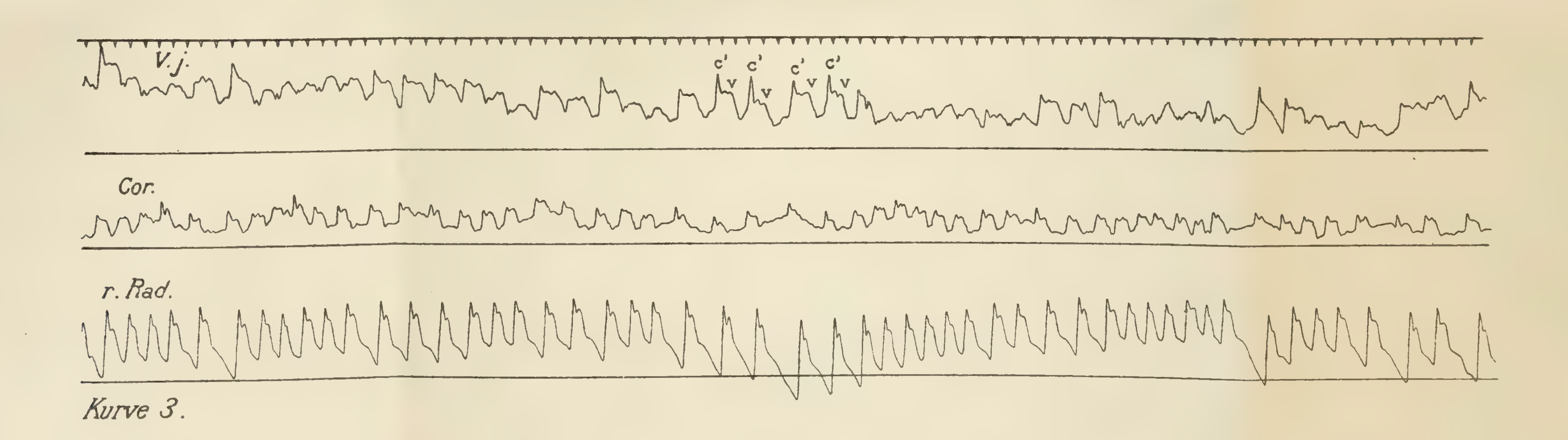
H. Laue Lith. Inst. Berlin.



Kurve 1.



Kurve 2.



Kurve 3.

H. Laue Lith. Inst. Berlin.

Zeitsch

c' v v c'

c'

V. j.

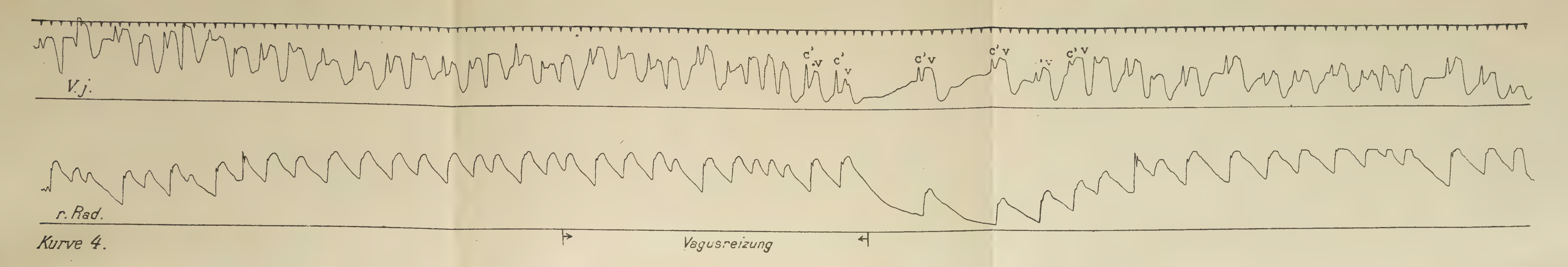
Cor.

r. Rad.

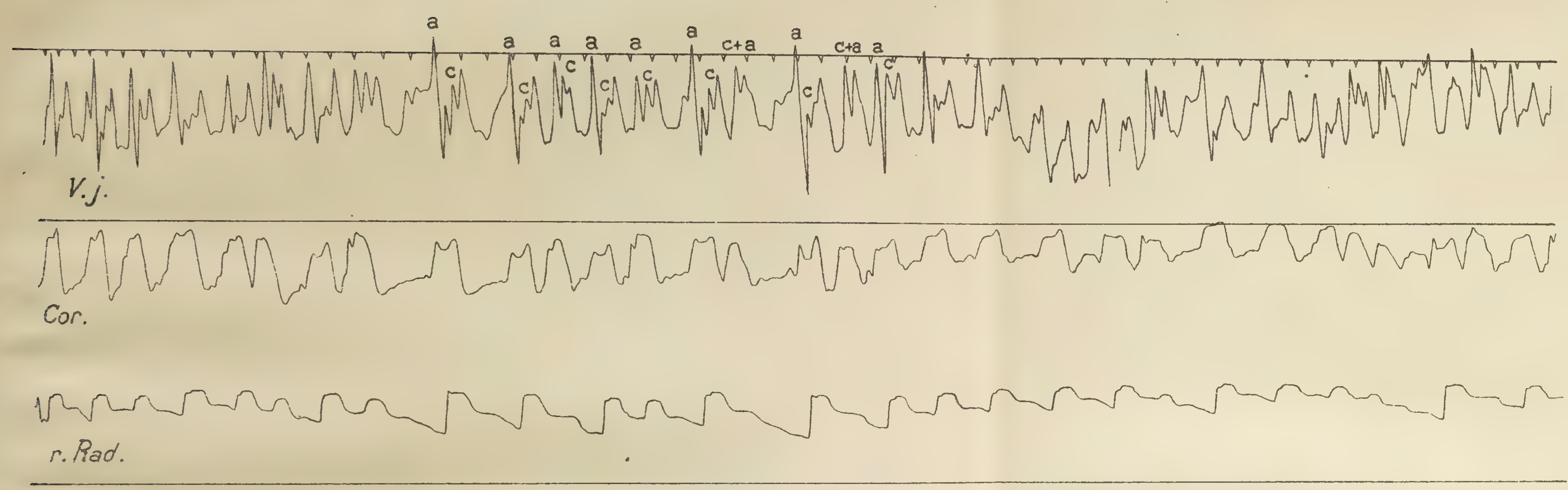
Kurve 5.

r.

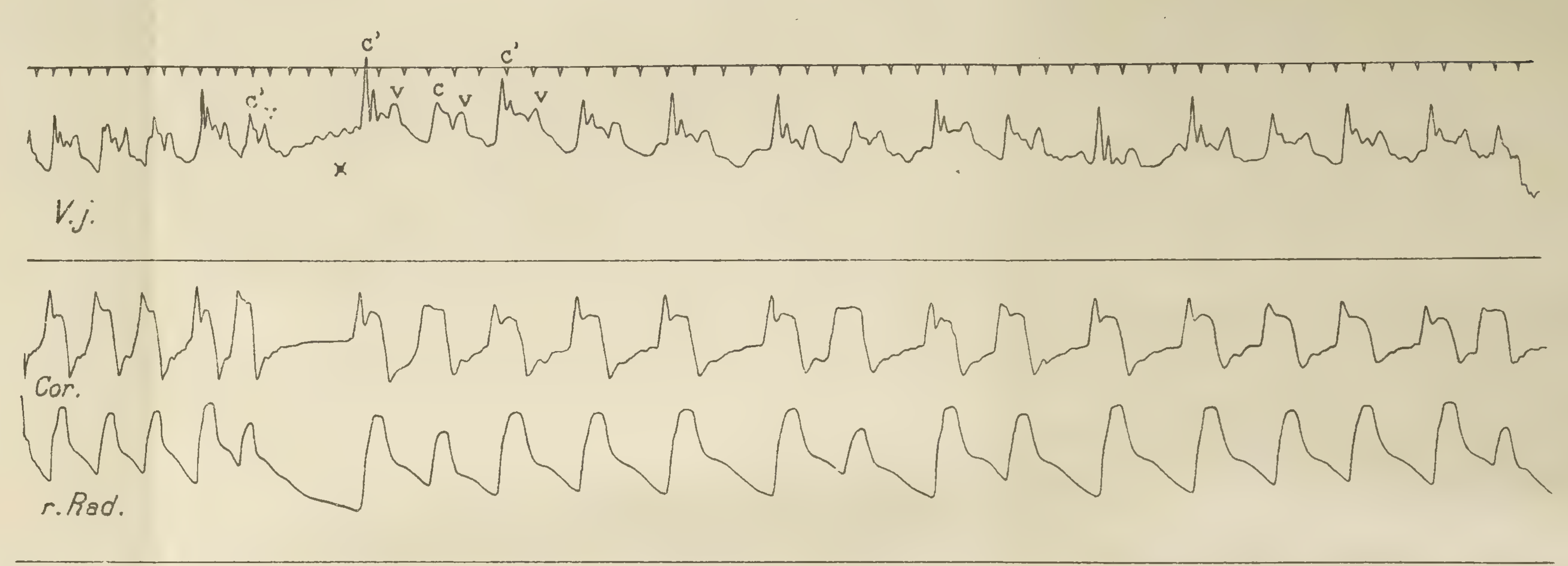
K



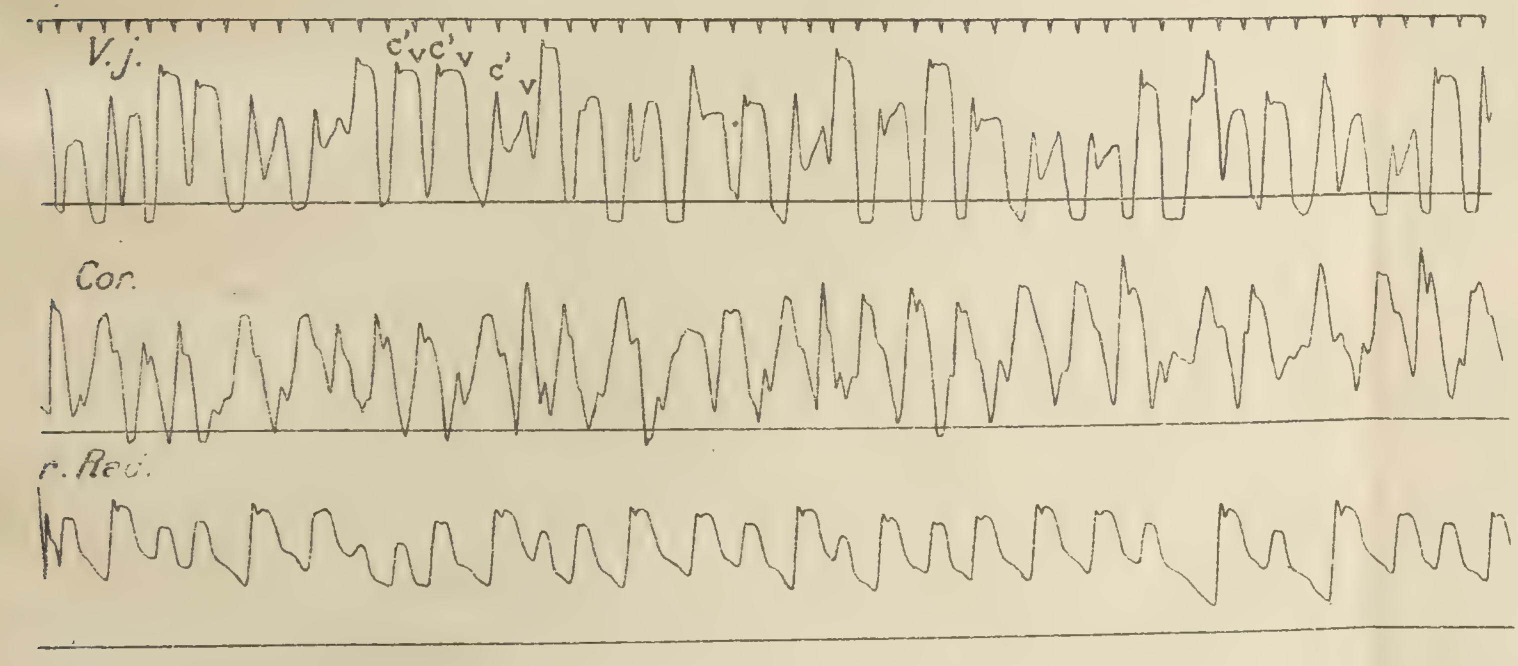
Kurve 4.



Kurve 5.



Kurve 6.



Kurve 7.

Cor.

r. Rad.

Kurve 8.

H. Laue Lith. Inst. Berlin.

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

DR. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

DR. A. GOLDSCHEIDER,
Professor der 3. med. Klinik

DR. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

DR. W. VON LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. A. VON STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel,

DR. C. VON NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Siebenundachtzigster Band. Fünftes und Sechstes Heft.

(Schluss des Bandes.)

Mit 2 Tafeln, 17 Kurven und 1 Abbildung im Text.

BERLIN 1919.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

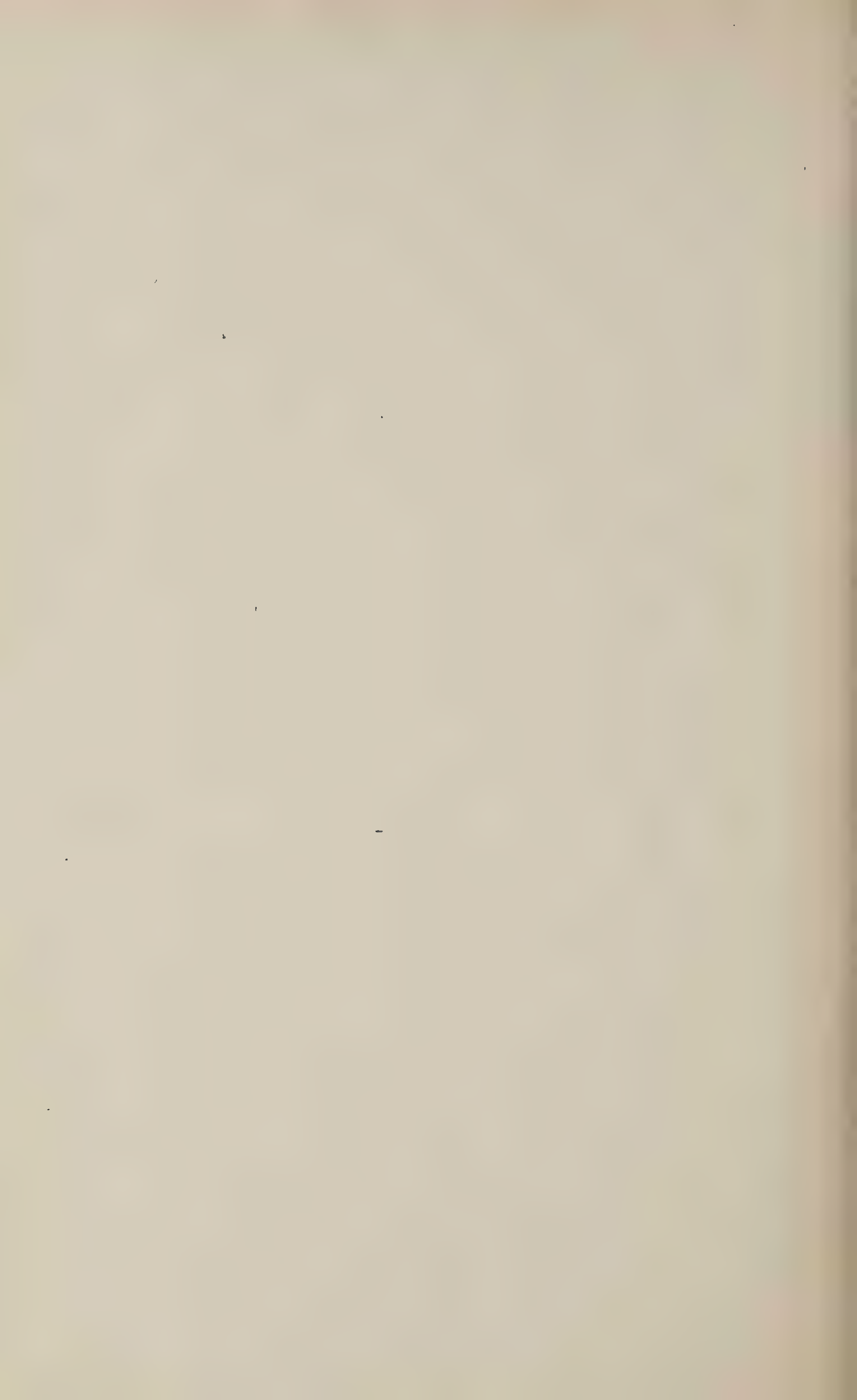
Inhalt.

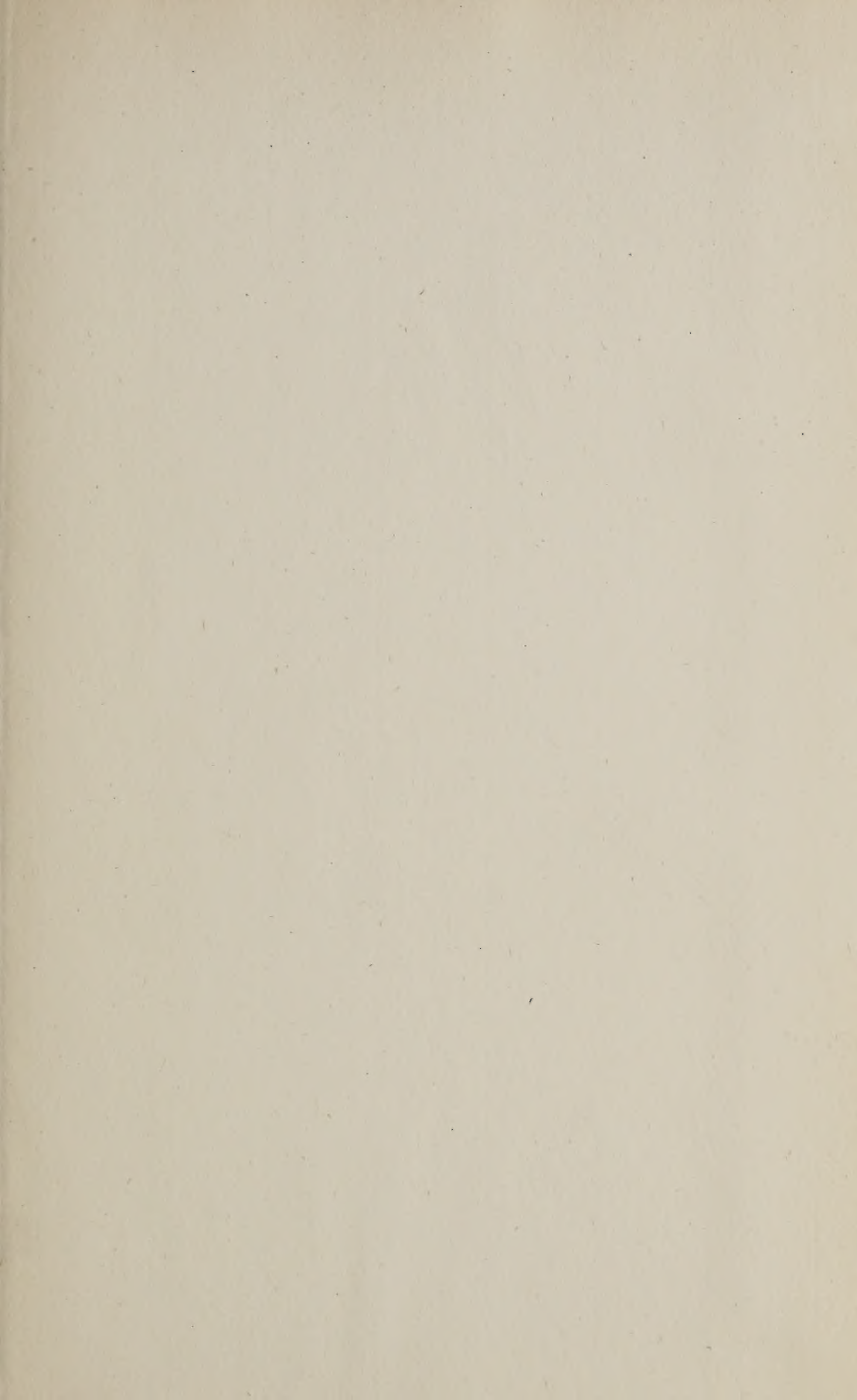
Die **Zeitschrift für klinische Medizin** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Der Preis des vollständigen Bandes ist 24 M.

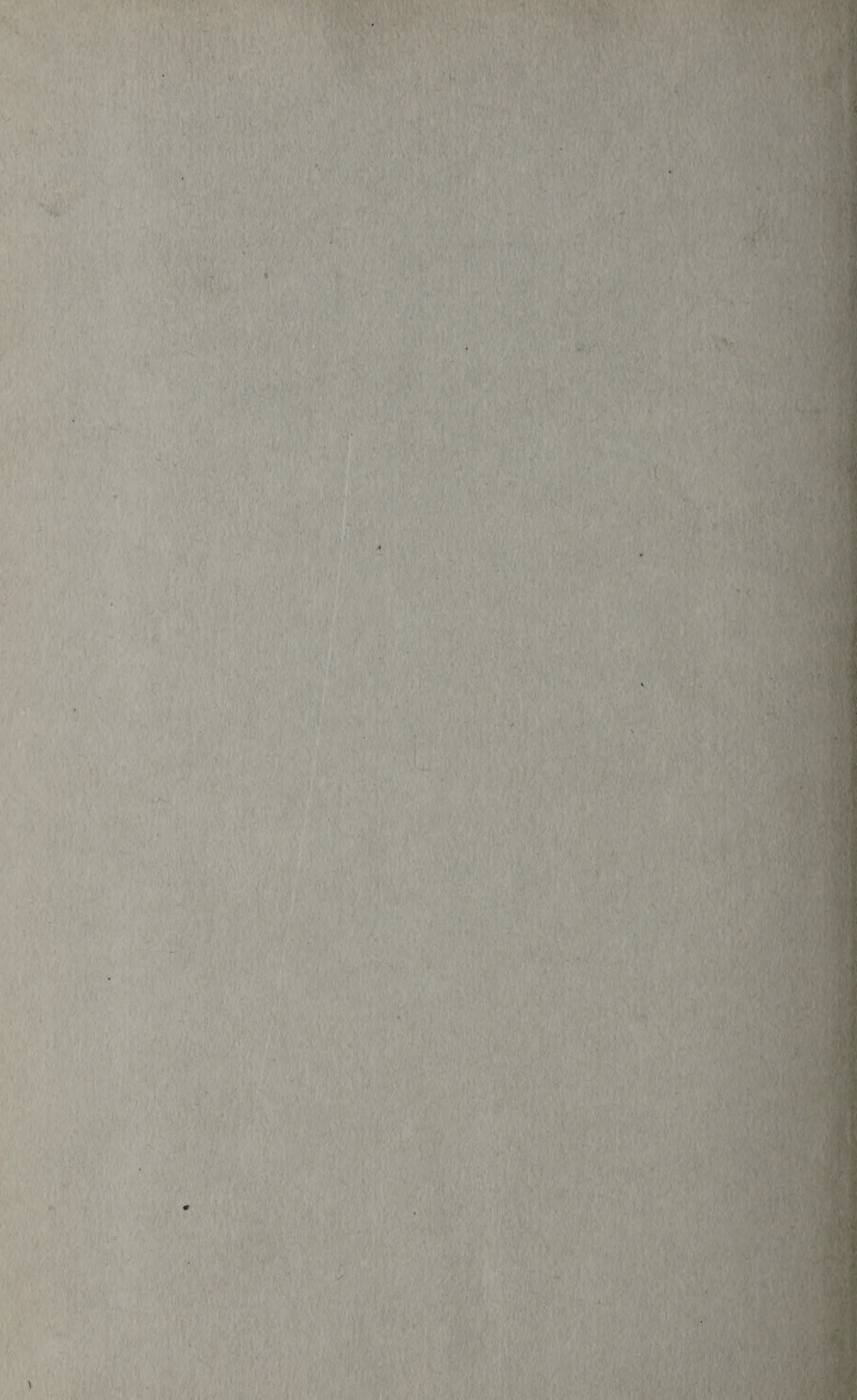
Einsendungen werden an die Adresse des Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His, Berlin-Grunewald, Caspar Theysstr. 7, oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

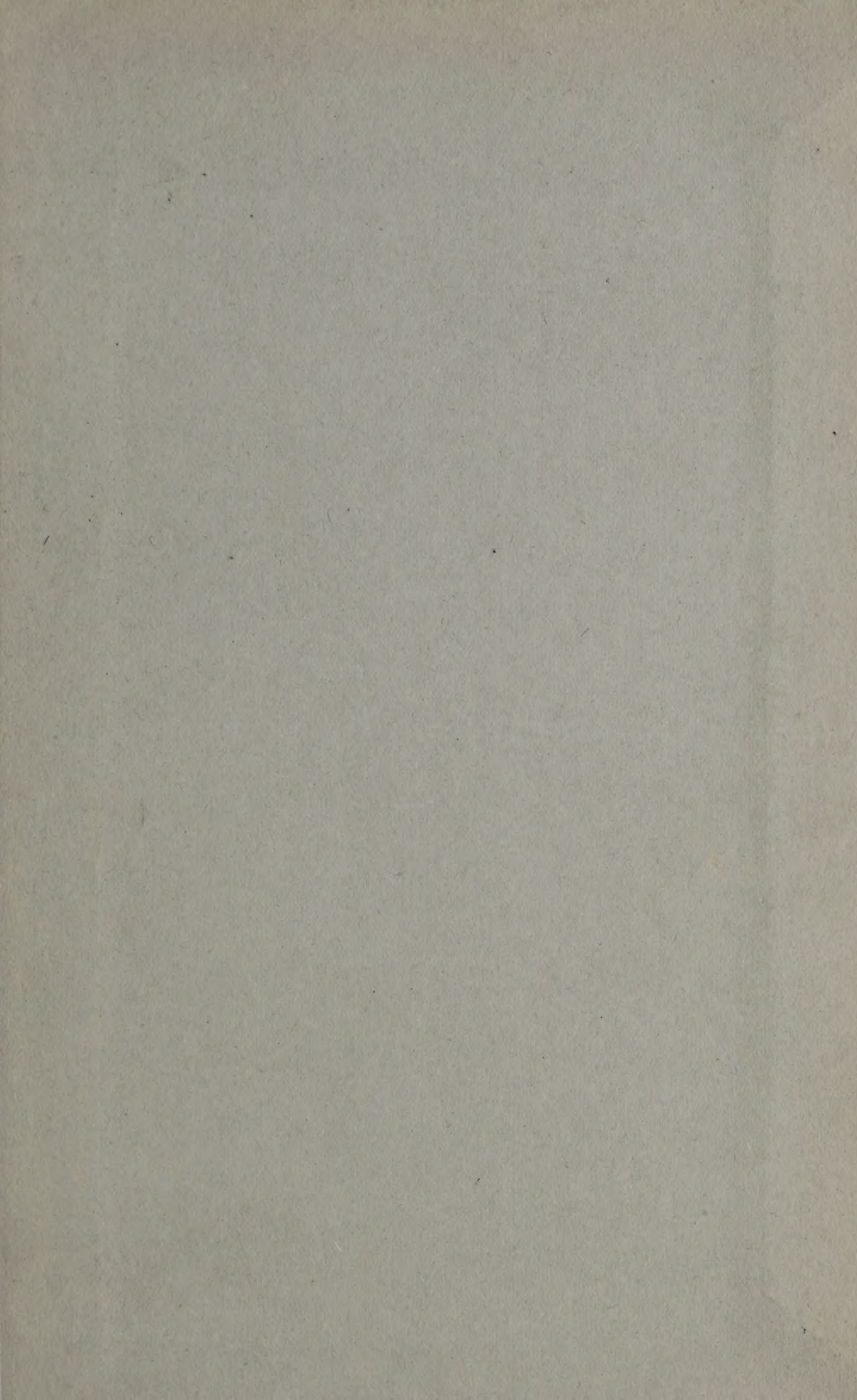
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.












UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 104397283